

Laskimonsisäisen rasvaemulsion käyttö lääkemyrkytyksissä

Juho Heinonen LK

Kliininen laitos, Anestesiologian ja tehohoidon yksikkö

Helsinki 18.10.2011

Tutkielma

juho.heinonen@helsinki.fi

Ohjaaja: professori Per Rosenberg

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

HELSINGIN YLIOPISTO – HELSINGFORS UNIVERSITET

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department Kliininen laitos	
Tekijä – Författare – Author Juho Heinonen			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Laskimonsisäisen rasvaemulsion käyttö lääkemyrkytyksissä			
Oppiaine – Läroämne – Subject			
Työn laji – Arbetets art – Level Tutkielma	Aika – Datum – Month and year 18.10.2011	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 48+3	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>Puudutemyrkytysten hoitoon suositellaan joissain maissa laskimonsisäisesti annettavaa rasvaemulsiota. Suomessa kansallista suositusta ei kuitenkaan ole, eikä kyseisen hoidon yleisyyttä ole aiemmin kotimaassa tutkittu puudute- tai muissakaan lääkemyrkytyksissä.</p> <p>Tutkimuksen tavoitteena on selvittää millaiseen näyttöön hoito perustuu käymällä läpi aiheesta julkaistu kirjallisuus sekä selvittää sähköpostikyselyn avulla kuinka yleisesti anestesiaosastoilla on laadittu omia ohjeistuksia rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytystapauksissa. Lisäksi selvitetään onko kyseistä hoitoa jo käytetty, hoitosuositusten perustaa, käytettyjä rasvaemulsiota ja missä niitä säilytetään. Kysely lähetettiin myös kahteen ensihoitoyksikköön muiden lääkemyrkytysten hoitoon laadittujen ohjeistusten osalta.</p> <p>Hieman yli puolella Suomen anestesiaosastoista on laadittuna oma ohjeistus laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä, vaikka hoidon tehosta on ristiriitaisaa näyttöä eikä kontrolloituja ihmistutkimuksia ole julkaistu. Ensihoitoyksiköillä taas ei ole omia suosituksia hoidosta. Hoitoa on myös käytetty viidellä anestesiaosastolla. Hoitosuositukset eri osastoilla on kuitenkin johdettu useista eri lähteistä. Käytetyin rasvaemulsio on Intralipid® ja myrkytysten hoitoon tarkoitettuja emulsioita säilytetään pääasiassa leikkaussalissa tai sen yhteydessä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Fat Emulsions, Intravenous; Anesthetics, Local; Toxicity; Practice Guideline; Health Care Surveys;			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information 			

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 Kirjallisuuskatsaus.....	2
2.1 Mistä lääkemyrkytysten hoito laskimonsisäisellä rasvaemulsiolla sai alkunsa?	2
2.2 Laskimonsisäinen rasvaemulsio puudutemyrkytyksissä	3
2.3 Laskimonsisäinen rasvaemulsio muissa lääkemyrkytyksissä	14
2.4 Vaikutusmekanismi	25
2.5 Eri rasvaemulsioiden koostumukset ja annossuositukset.....	27
2.6 Haittavaikutukset	29
2.7 Yhteenveto	32
3 Tutkimusaineisto ja -menetelmät	33
4 Tutkimustulokset	34
5 Pohdinta	37
Lähteet	41
Liitteet	49

1 Johdanto

Puudutemyrkytys on mahdollisesti tappava komplikaatio paikallispuudutteen tahattoman suonensisäisen ruiskutuksen yhteydessä. Puudutteille ei ole saatavilla yhtäkään spesifistä vasta-ainetta, vaan puudutemyrkytystä on hoidettu oireiden mukaisesti, tarpeen mukaan tehoelvytysperiaatteita noudattaen. Niiden lisäksi löytyy monia muita useammin myrkytyksiä aiheuttavia lääkeaineita, joille ei myöskään löydy spesifisiä vasta-aineita, kuten verapamiili ja amitriptyliini. Laskimonsisäisen rasvaemulsion tehosta sekä puudutteiden että muiden, lähinnä lipofiilisten, lääkkeiden aiheuttamien myrkytysten hoidossa on kuitenkin saatu jonkin verran näyttöä (Weinberg ym. 1998, Di Gregorio ym. 2009). Anestesiologiyhdistykset ovatkin joissain maissa julkaisseet sen käytöstä hoitosuosituksia puudutemyrkytysten osalta (Cave ym. 2010), vaikka osassa tutkimuksista hoidon tehoa ei ole pystytty osoittamaan (Mayr ym. 2008, Bushey ym. 2011). Muiden lääkeyrkytysten hoidosta rasvaemulsiolla ei ole kuitenkaan julkaistu virallisia suosituksia. Kansainvälisesti hoitoa pidetään pääasiassa tehokkaana ja sen käytöstä on julkaistu runsaasti positiivisävytteisiä tapauselostuksia (Rosenblatt ym. 2006, Sirianni ym. 2008, Mizutani ym. 2011).

Tutkielman tavoitteena on käydä läpi aiheesta julkaistu kirjallisuus ja selvittää millaiseen näyttöön hoito perustuu sekä anestesiaylilääkäreille suunnatun sähköpostikyselyn avulla selvittää onko Suomen anestesiaosastoilla käytössä omia ohjeistuksia laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä lääkeyrkytyksissä, sillä virallista hoitosuositusta siitä Suomessa ei ole, ja onko rasvaemulsiota annettu potilaille osana lääkeyrkytyksen hoitoa. Tämän lisäksi tutkielman tarkoituksena on kartoittaa, mitä rasvaemulsioita anestesiaosastoilla on käytössä lääkeyrkytysten varalta ja missä niitä säilytetään. Vastausprosentiksi pyritään saamaan vähintään 90. Suomessa ei ole tiedettävästi julkaistu vastaavaa tutkimusta aiemmin, mutta maailmalla on tehty joitain vastaavia selvityksiä (Williamson ja Haines 2008, Harvey ja Cave 2008b).

Toisessa luvussa luodaan tarkempi katsaus laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä julkaistuihin tutkimuksiin ja tapausselostuksiin. Lisäksi siinä kerrotaan mitä rasvaemulsioista tiedetään mahdollisten vaikutusmekanismien, koostumusten ja haittavaikutusten osalta. Myös julkaistut hoitosuositukset puudutemyrkytyksissä on esitelty. Luvussa kolme kuvaillaan tarkemmin miten tutkimusaineisto on kerätty ja mitä menetelmiä sen analysointiin on käytetty. Neljännessä luvussa esitellään sähköpostikyselyn tulokset ja viimeisessä luvussa pohditaan niiden merkitystä.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Mistä lääkemyrkytysten hoito laskimonsisäisellä rasvaemulsiolla sai alkunsa?

Laskimonsisäisesti annetun rasvaemulsion ja rasvaliukoisen lääkeaineen välistä interaktiota on tutkittu ensimmäistä kertaa jo 1960-luvulla. Silloin oli huomattu, että kehon rasvapitoisuus näytti vaikuttavan anestesia-aineen vaikutuksen kestoon. Ensimmäisessä tutkimuksessa todettiin, että rotille suonensisäisesti annettuna sekä pellavansiemenöljy- (Lipomul®) että maissiöljypohjainen rasvaemulsio lyhentää tiopentaalin aiheuttamaa anestesiaa huomattavasti. (Russell ja Westfall 1962) Aiheeseen palattiin vasta vuosikymmen myöhemmin, jolloin todettiin laskimonsisäisen rasvaemulsion vähentävän kaneilla klooripromatsiinin vapaata pitoisuutta plasmassa (Krieglstein ym. 1974). Tämäkään löydös ei vielä herättänyt suurta kiinnostusta rasvaemulsion käyttöä kohtaan lääkemyrkytysten hoidossa.

Varsinaisena alkusysäyksenä laskimonsisäisen rasvaemulsion käytölle myrkytysten hoidossa voidaan pitää Weinbergin ym. (1998) rotilla tekemää tutkimusta, jossa näytettiin sekä etu- että jälkikäteen annetun rasvaemulsion nostavan huomattavasti bupivakaiiniannosta, joka tarvittiin aiheuttamaan

sydämenpysähdys koe-eläimillä. Weinberg ym. (1997) olivat aiemmin hoitaneet pienestä bupivakaiiniannoksesta puudutemyrkytyksen saanutta potilasta, joka kärsi myös karnitiinin puutoksesta. Se johti pohdintaan rasvahappojen vaikutuksesta puudutemyrkytyksissä. Myöhemmin he tutkivat rasvaemulsion vaikutusta bupivakaiinimyrkytykseen koirilla (Weinberg ym. 2003) sekä eristetyillä rotan sydämillä (Weinberg ym. 2006). Rasvaemulsion huomattiin silloinkin lisäävän selviytymistä ja nopeuttavan bupivakaiinin poistumista sydäimestä.

Ensimmäiset julkaisut laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä muiden rasvaliukoisten lääkeaineiden, kuten tiopentaalin (Cave ym. 2005), propranololin (Cave ym. 2006) ja verapamiilin (Tebbutt ym. 2006), aiheuttamissa myrkytystiloissa ilmestyivät 2000-luvun puolivälissä. Samoihin aikoihin ilmestyivät myös ensimmäiset kliiniset tapauselostukset rasvaemulsion käytöstä lipofiilisten puudutteen aiheuttamien myrkytysten hoidossa (Rosenblatt ym. 2006, Litz ym. 2006).

2.2 Laskimonsisäinen rasvaemulsio puudutemyrkytyksissä

2.2.1 Puudutemyrkytys

Puudutemyrkytys on ollut paikallispuudutteen vakavin haitta siitä lähtien, kun kokaiini niistä ensimmäisenä tuli kliniseen käyttöön 1800-luvun lopulla. Se on edelleen mahdollisesti tappava komplikaatio, joka voi ilmetä mikäli puudute pääsee vaikuttamaan systeemisesti. Tätä voidaan onneksi osittain estää turvatoimilla ja vakavat myrkytystapaukset ovat harvinaisempia kuin aiemmin. (Drasner 2010) Myrkytysten yleisyys maailmalla oli noin 1–2 ‰ tehtyjä puudutuksia kohden vuonna 2002 julkaistun kirjallisuuskatsauksen perusteella (Mulroy 2002). Yhden promillen esiintyvyyteen päädyttiin myös australialaisessa tutkimuksessa, jossa käytiin läpi kyseisen maan potilaat, joille tehtiin perifeerinen

hermo- tai pleksuspuudutus, vuodesta 2006 alkuvuoteen 2008 (Barrington ym. 2009).

Puudutemyrkytyksen kliinisiä oireita ovat huulten puutuminen, kuulo- ja näköhäiriöt ja metallin maku suussa. Vakavammassa myrkytyksessä näitä seuraavat keskushermosto-oireet ja kouristukset – lopulta kooma, hengityksen pysähdys ja yleensä viimeisimpänä verenkierron lama. (Pitkänen 2006) Yksi vaarallisimmista puudutteista on pitkävaikutteinen ja rasvaliukoinen bupivakaiini. Se menee nopeasti sydänlihassoluun sisään ja salpaa sekä natrium- että kalsiumkanavia, mutta poistuu hitaasti aiheuttaen vakavia rytmihäiriöitä – jopa ennen keskushermosto-oireiden ilmaantumista. (Pitkänen 2006, Neal ym. 2010) Bupivakaiinin on myös havaittu aiheuttavan sydänlammaa estämällä rasvahappojen metaboliaa sydänlihassoluissa (Weinberg ym. 2000).

2.2.2 Eläintutkimukset

Laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä löytyy neljätoista kontrolloitua ja satunnaistettua eläintutkimusta. Nämä tutkimukset on esitelty taulukossa 1. Tutkimuksia on kuitenkin vaikea verrata keskenään, sillä hoito, sen ajoitus, seurannan kesto ja mitatut suureet vaihtelevat suuresti eri tutkimusten välillä.

Taulukko 1. Puudutemyrkytysten hoidosta laskimonsisäisellä rasvaemulsiolla julkaistut eläintutkimukset ja niiden tutkimusmenetelmät.

Julkaisu	Koe-eläin	Puudute (i.v.)	Verratut hoidot (i.v.)	Hoidon ajoitus	Seurannan kesto
Weinberg ym. (1998) osa 1	Rotta	Bupivakaiini 0,75%; 10 ml/kg/min kunnes sydämenpysähdys	1. 10%, 20% tai 30% RE 2. SL 3 ml/kg 5 min ajan	5 min ennen myrkytystä	Kunnes kuolee
Weinberg ym. (1998) osa 2	Rotta	Bupivakaiini 1. 15,0; 17,5; 20,0 tai 22,5 mg/kg 2. 10,0; 12,5 tai 15,0 ml/kg	1. 30% RE 2. SL 7,5 ml/kg bolus, 3 ml/kg 2 min ajan	Heti myrkytyksen jälkeen	Kunnes kuolee
Weinberg ym. (2003)	Koira	Bupivakaiini 10 mg/kg	1. 20% RE 2. SL 4 ml/kg bolus, 0,5 ml/kg/min	10 min sydämenpysähdyksen ja hieronnan jälkeen	30 min
Weinberg ym. (2006)	Rotan sydän	Bupivakaiini 500 µM	1. 20% RE kunnes triglyseridipitoisuus 1 % 2. KRB	Heti myrkytyksen jälkeen	Syke palautuu, syke-painetulo 90 % lähtö-arvoista
Stehr ym. (2007)	Rotan sydän	Levobupivakaiini 5 µg/ml	20% RE 0,25 ml/kg/min	5 min myrkytyksen jälkeen	10 min
Mayr ym. (2008)	Porsas	Bupivakaiini 0,5 mg/kg	1. 20% RE 4 ml/kg bolus, 0,5 ml/kg/min 10 min ajan 2. ADR+AVP	3 min sydämenpysähdyksen jälkeen	60 min
Weinberg ym. (2008)	Rotta	Bupivakaiini 20 mg/kg	1. 30% RE 2. SL 5 ml/kg bolus, 0,5 ml/kg/min 3. ADR	Heti myrkytyksen jälkeen, bolus toistettiin 2,5 ja 5 min kohdalla, jos syke-painetulo alle 20% lähtöarvoista	10 min

Julkaisu	Koe-eläin	Puudute (i.v.)	Verratut hoidot (i.v.)	Hoidon ajoitus	Seurannan kesto
Cave ym. (2009)	Kani	Bupivakaiini 10 mg/kg	1. 20% RE 2. SL 1,5 ml/kg bolus, 0,25 ml/kg/min	1 min myrkytyksen jälkeen, bolukset toistettiin 6 ja 11 min kohdalla, jos syke ei palautunut	20 min
Di Gregorio ym. (2009)	Rotta	Bupivakaiini 20 mg/kg	1. 30% RE: 5 ml/kg bolus, 1 ml/kg/min 2. AVP 3. AVP+ADR	Sydämen- pysähdyksen jälkeen	10 min
Hicks ym. (2009)	Porsas	Bupivakaiini 10 mg/kg	1. AVP+ADR+ 20% RE 2. AVP+ADR+ SL 4 ml/kg bolus, 0,5 ml/kg/min	5 min sydämen- pysähdyksen jälkeen, bolus toistettiin 20 min kohdalla tarvittaessa	60 min
Zausig ym. (2009)	Rotan sydän	Bupivakaiini 250 µM, ropivakaiini 500 µM tai mepivakaiini 1000 µM	20% RE 0,25 ml/kg/min	2 min sydämen- pysähdyksen jälkeen	60 min
Candela ym. (2010)	Porsas	Bupivakaiini 4 mg/kg	1. 20% RE 2. SL 1,5 ml/kg bolus, 0,25 ml/kg/min	30 s myrkytyksen jälkeen	30 min
Chen ym. (2010)	Rotan sydän	Bupivakaiini 100 µM, 3 min sydämen- pysähdyksen jälkeen 40 µM	20% RE, konsentraatio 0,25; 0,5; 1; 2; 4; 8 tai 16%	3 min sydämen- pysähdyksen jälkeen	45 min
Bushey ym. (2011)	Porsas	Bupivakaiini 5 mg/kg	1. ACLS+20% RE 2. ACLS+SL 4 ml/kg bolus, 0,5 ml/kg/min	4 min myrkytyksen jälkeen	10 min
Litonius ym. (2011a)	Porsas	Bupivakaiini (n. 10 mg/kg) tai mepivakaiini (n. 45 mg/kg), kunnes MAP 50 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 1,5 ml/kg bolus, 0,25 ml/kg/min 29 min ajan	Kun MAP 50 % lähtöarvosta	30 min

Lyhenteet: RE = Rasvaemulsio, SL = Fysiologinen suolaliuos, KRB = Krebs-Ringer bikarbonaattipuskuri, ADR = Adrenaliini, AVP = Vasopressiini, ACLS = Sydänpotilaiden tehoelvytys, MAP = Keskivaltimopaine.

Ensimmäinen kontrolloitu ja satunnaistettu eläinkoe puudutemyrkytysten hoidosta laskimonsisäisellä rasvaemulsiolla tehtiin vuonna 1998 (Weinberg ym.). Kun rotille annettiin ennalta laskimoon 30 % rasvaemulsiota, havaittiin, että se nostaa sydämenpysähdykseen vaadittavaa bupivakaiiniannosta lähes 10-kertaiseksi verrattuna fysiologista suolaliuosta saaneeseen kontrolliryhmään; pienemmillä rasvapitoisuuksilla ero ei ollut yhtä suuri, mutta huomattava silti. Myös puuduteannoksen jälkeen annettu rasvaemulsio nosti puolet koe-eläimistä tappavaa annosta (engl. *lethal dose 50%*, LD₅₀) lähes 50 %. Myöhemmin koirilla tehdyissä tutkimuksissa saatiin 100 % selviäminen bupivakaiinin aiheuttamasta sydämenpysähdyksestä antamalla laskimoon rasvaemulsiota (Weinberg ym. 2003). Kontrolliryhmästä sen sijaan yksikään koira ei selviytynyt. Rasvaemulsion tai fysiologisen suolaliuoksen lisäksi koirille annettiin avointa sydänhierontaa. Kun nykyisten hoitosuositusten mukaisia rasvaemulsioannoksia kokeiltiin kaneilla tehdyssä tutkimuksessa, havaittiin, että puolet rasvaemulsiota saaneista selviytyivät bupivakaiinin aiheuttamasta sydämenpysähdyksestä (Cave ym. 2009). Kontrolliryhmässä taas yksikään ei selviytynyt kokeen loppuun asti.

Eristetyillä rotan sydämellä on tehty neljä tutkimusta. Ensimmäisessä havaittiin rasvaemulsion lisäämisen nopeuttavan sydämen toipumista bupivakaiinimyrkytyksestä verrattuna fysiologisen suolaliuoksen lisäämiseen (Weinberg ym. 2006), toisessa taas ainoastaan rasvaemulsiota saaneet sydämet selviytyivät (Chen ym. 2010). Lisäksi jälkimmäisessä havaittiin, että selviytymisnopeus korreloi lineaarisesti rasvan konsentraatioon sydämessä. Nämä tutkimukset myös osoittavat bupivakaiinipitoisuuden sydänlihassoluissa olevan kääntäen verrannollinen rasvan konsentraatioon. Kolmannessa tutkimuksessa sen sijaan havaittiin, ettei rasvaemulsio nopeuta sydämen sykkeen käynnistymistä uudelleen (Zausig ym. 2009). Lisäksi uudelleenikäynnistymisen jälkeen vain bupivakaiinimyrkytyksen saaneet sydämet palautuivat nopeammin alkuperäiseen sykkeeseen ja syke-painetuloon kontrolliryhmään verrattuna. Mepivakaiinia tai ropivakaiinia saaneissa sydämissä palautuminen ei nopeatunut. Viimeisessä

tutkimuksessa havaittiin rasvaemulsiolla olevan positiivinen inotrooppinen vaikutus levobupivakaiinimyrkytyksessä (Stehr ym. 2007). Kuitenkaan esimerkiksi sykkeeseen tai sydämen johtumisaikojen pidentymiseen rasvaemulsiolla ei ollut vaikutusta. Toisaalta eräässä porsailla tehdyllä tutkimuksella havaittiin laskimonsisäisen rasvaemulsion kumoavan bupivakaiinin aiheuttamat sydämen elektrofysiologiset muutokset, kuten johtumisaikojen pidentymiset (Candela ym. 2010).

Laskimonsisäisen rasvaemulsion hyödyistä puudutemyrkytyksissä verrattuna adrenaliiniin, vasopressiiniin (arginiinivasopressiini) tai niiden yhdistelmään on myös ristiriitaisia tuloksia. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että rasvaemulsiota saaneiden yksilöiden selviytyminen oli parempaa verrattuna adrenaliinia saaneisiin mitattaessa metabolisia suureita, kuten verikaasuja ja laktaattipitoisuutta, sekä kardiovaskulaarista toimintaa, kuten sykettä ja verenpainetta (Weinberg ym. 2008). Lisäksi adrenaliini aiheutti neljälle viidestä koe-eläimestä keuhkopöhön. Samanlaisiin tuloksiin päädyttiin toisessa, myös rotilla tehdyssä, tutkimuksessa, jossa rasvaemulsiota verrattiin adrenaliinin ja vasopressiinin yhdistelmään sekä pelkkään vasopressiiniin: hemodynaamiset, metaboliset ja elektrofysiologiset muutokset olivat parempia kokeen lopussa rasvaemulsiolla hoidetussa ryhmässä kuin kahdessa muussa (Di Gregorio ym. 2009). Myös tässä tutkimuksessa vasopressiini sekä yksin että yhdistettynä adrenaliiniin aiheutti keuhkopöhön kaikille koe-eläimille.

Porsailla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin laskimonsisäistä rasvaemulsiota adrenaliinin ja vasopressiinin yhdistelmään bupivakaiinimyrkytyksen ja hengityslaman aiheuttaman sydämenpysähdyksen hoidossa (Mayr ym. 2008). Tässä tutkimuksessa – toisin kuin äskeisissä – saatiin 100 % selviytyminen vasopressorihoitoa saaneiden ryhmässä, kun taas rasvaemulsiota saaneista yhdelläkään spontaani verenkierto ei palautunut. Vasopressorihoitoa saaneiden metaboliset suureet ja koronaariperfuusio olivat huomattavasti paremmat pian hoidon aloittamisen jälkeen. Toisessa porsailla tehdyssä tutkimuksessa verrattiin rasvaemulsiota fysiologiseen suolaliuokseen, joiden lisäksi molemmille ryhmille

annettiin myös adrenaliinia ja vasopressiinia, bupivakaiinin aiheuttaman sydämenpysähdyksen hoidossa (Hicks ym. 2009). Tutkimuksessa ei havaittu rasvaemulsion lisäävän spontaanin verenkierron palautumista eikä siten selviytymistä. Lisäksi rasvaemulsiota saaneet porsaasat tarvitsivat enemmän noradrenaliinia verenkierron palaututtua, jotta keskivaltimopaine pysyi yli 60 mmHg:n. Muuten hemodynaamisissa ja metabolisissa suureissa ei ollut eroa. Kun hereillä olevilla porsailla tutkittiin laskimoon annettavan rasvaemulsion tuomaa lisähyötyä sydänpotilaiden tehoelvytysperiaatteiden mukaiseen hoitoon bupivakaiinimyrkytyksen ja hengityslaman aiheuttamaan sydämenpysähdyksen hoidossa, ei havaittu merkitsevää eroa selviytymisessä kontrolliryhmään verrattuna (Bushey ym. 2011). Lisäksi vielä julkaisemattomassa tutkimuksessa verrattiin porsailla rasvaemulsiota fysiologiseen suolaliuokseen bupivakaiini- ja mepivakaiinimyrkytyksissä (Litonius ym. 2011a). Kummankaan puudutteen aiheuttamassa myrkytyksessä ei rasvaemulsiota saaneiden ja kontrolliryhmän välillä havaittu eroa mitattaessa plasman puudutepitoisuuksia tai hemodynaamisia muutoksia. Rasvaemulsiolla ei myöskään havaittu olevan vaikutusta koe-eläinten selviytymiseen.

Ristitiitaiset ja jopa päinvastaiset tulokset eri eläinmalleilla viittaavat siihen, että hoidon teho voi riippua siitä, mikä eläinlaji on kyseessä. Rotilla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat paljon rohkaisevampia verrattuna esimerkiksi porsailla tehtyihin. Ongelmana on silloin, että mikä malli vastaa parhaiten ihmistä. Pahimmillaan väärillä koe-eläimillä voidaan saada päinvastaisia tuloksia kuin mitä ihmisillä tehdyissä kokeissa saataisiin.

2.2.3 Ihmistutkimukset ja tapauselostukset

Laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytysten hoidossa ei tiedettävästi ole julkaistu vielä yhtään kontrolloitua ja satunnaistettua ihmistutkimusta. Tapauselostuksia, joissa rasvaemulsiota on käytetty

puudutemyrkytyksen hoitoon, sen sijaan löytyy 28. Ne ovat listattuna taulukossa 2. Tapausselostusten tarkkuudet vaihtelevat jonkin verran, minkä takia osasta on vaikea arvioida rasvaemulsion annon merkitystä potilaan selviytymiseen.

Taulukko 2. Tapausselostukset puudutemyrkytyksistä, joissa on käytetty hoitona laskimon sisäistä rasvaemulsiota. Puudutteet on annettu perifeerisesti, ellei toisin ole mainittu.

	Julkaisu	Potilas	Puudute	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
1	Rosenblatt ym. (2006)	M, 52 v, 82 kg	Bupivakaiini 1,2 mg/kg, mepivakaiini 3,7 mg/kg	Sydämen-pysähdys	20 min; 100 ml bolus, sitten 0,5 ml/kg/min 2h ajan	Propofoli, elvytys, ADR, ATR, AVP, amiodaroni
2	Litz ym. (2006)	N, 84 v, 50 kg, ASA 3	Ropivakaiini 8 mg/kg	Sydämen-pysähdys	10 min; 100 ml bolus, sitten 10 ml/min	Elvytys, tiopentaali, ADR
3	Foxall ym. (2007)	N, 75 v, 85 kg, ASA 3	Levobupivakaiini 1,2 mg/kg	Kouristus, VP:n romahdus	4 min; 100 ml 5 minuutissa	Metaraminoli, propofoli, suksametoni
4	Spence (2007)	N, 18 v, 86 kg, raskaana	Bupivakaiini 0,76 mg/kg epiduraalipuud.	KH-oireita	2x50 ml bolus, sitten 400 ml "vapaana infuusiona"	–
5	Litz ym. (2008)	M, 91 v, 57 kg, ASA 3	Mepivakaiini 5,3 mg/kg, prilokaiini 1,75 mg/kg	Kiihtymys, huimaus	2x50 ml bolus, sitten 100 ml nopeudella 0,25 ml/kg/min	–
6	Ludot ym. (2008)	N, 13 v, 55 kg, ASA 1	Lidokaiini 1,8 mg/kg, ropivakaiini 1,4 mg/kg	Kammio-takykardia	150 ml 3 minuutissa	–
7	McCutchen ja Gerancher (2008)	N, 82 v	Ropivakaiini 150 mg, bupivakaiini 150 mg	Kammio-takykardia	3 min; 100 ml bolus, sitten 400 ml 15 minuutissa	Midatsolaami, amiodaroni, defibrillointi

	Julkaisu	Potilas	Puudute	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
8	Smith ym. (2008)	M, 83 v, 75 kg, ASA 3	Bupivakaiini 1,7 mg/kg	Sydämen-pysähdys	1 min; 250 ml 2 minuutissa, sitten 0,2 ml/kg/min	Midatsolaami, ADR, ATR, defibrilointi
9	Warren ym. (2008)	M, 60 v, 83 kg	Mepivakaiini 5,4 mg/kg bupivakaiini 0,6 mg/kg	Sydämen-pysähdys	10 min; 250 ml 30 minuutissa	ATR, ADR, AVP, NaHCO ₃ , MgSO ₄ , defibrilointi
10	Whiteside (2008)	N, 74 kg	Levobupivakaiini 0,27 ml/kg, levobupivakaiini 0,022 mg/kg spinaalipuud.	Kouristus	100 ml bolus	–
11	Calenda ja Dinescu (2009)	M, 72 v, 60 kg, ASA 2	Ropivakaiini 1,88 mg/kg, mepivakaiini 5 mg/kg	Kouristus	15 min; 250 ml bolus	Tiopentaali, kun kouristus uusiutui RE:n jälkeen
12	Markowitz ja Neal (2009)	M, 17 v, 61 kg, ASA 1	Bupivakaiini 1,6 mg/kg	Kammiovärinä	1–2 min; 500 ml	Midatsolaami, elvytys, defibrilointi
13	Sonsino ja Fischler (2009)	N, 92 v	Ropivakaiini 150 mg	Sydämen-pysähdys	2 min; 50 ml bolus	Propofoli, ADR
14	Charbonneau ym. (2009)	19 v, 67 kg, ASA 1	Mepivakaiini 14,9 mg/kg	Kouristus	100 ml	Midatsolaami, klonatsepaami
15	Gnahe ym. (2009)	N, 82 v, 45 kg, ASA 3	Ropivakaiini 2,2 mg/kg	Kammiovärinä	70 ml	Tiopentaali, suksametoni, elvytys, defibrilointi, amiodaroni
16	Espinet ja Emmerton (2009)	M, 36 v, 80 kg	Lidokaiini 1,25 mg/kg, bupivakaiini 1,25 mg/kg	Kammio-takykardia	5 min; 2x100 ml bolus, sitten 100 ml 1 h aikana	–
17	Marwick ym. (2009)	M, 33v, 72 kg	Bupivakaiini 1,6 mg/kg	Sydämen-pysähdys	Heti; 150 ml 90 s aikana, sitten 350 ml 30 min aikana	ADR, elvytys
18	Aveline ym. (2010)	N, 51 v, 57 kg, ASA 2	Lidokaiini 7,0 mg/kg, ropivakaiini 1,97 mg/kg	Kouristus	100 ml bolus	Midatsolaami

	Julkaisu	Potilas	Puudute	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
19	Cordell ym. (2010)	N, 17 v,	Bupivakaiini 75 mg	Sydämen- pysähdys	3x100 ml bolus	Midatsolaami, propofoli, ADR
20	Fuzaylov ym. (2010)	N, 13 v, 50 kg, ASA 1	Bupivakaiini 0,5 mg/kg	Kammio- takykardia	3–4 min; 100 ml bolus	ADR, dopamiini
21	Gallagher (2010)	M, 28 v, 56 kg	Lidokaiini 10 mg/kg, bupivakaiini 1,9 mg/kg	Sykkeetön sähköinen toiminta	2 yksikköä RE:tä	Elvytys, ADR, AVP, ATR, NaHCO ₃
22	Lin ja Aronson (2010)	M; 2 pv; 3,2 kg	Bupivakaiini 2,5 mg/kg epiduraalipuud.	Kammio- takykardia	1 ml/kg	–
23	Varela ja Bums (2010)	N, 83 v, 70 kg, ASA 2	Bupivakaiini 2,1 mg/kg, ropivakaiini 4,3 mg/kg	Kammio- takykardia	5 min; 500 ml tunnin aikana	ATR, midatsolaami
24	Wong ym. (2010)	M, 6 v, 24 kg	Bupivakaiini 0,25 mg/kg/h epiduraalipuud. 8 h ajan	Rytmihäiriö	20 ml bolus, sitten 0,25 ml/kg/min, yht. 190 ml	Elvytys, ATR, ADR
25	Harvey ym. (2011a)	N, 69 v, 80 kg	Bupivakaiini 1,9 mg/kg, lidokaiini 0,6 mg/kg	Kooma	8 min; 100 ml bolus, sitten 400 ml vapaasti 45 min aikana	Midatsolaami, ATR, ADR, metaraminoli
26	Mizutani ym. (2011)	M, 24 v, 66 kg	Ropivakaiini 3,0 mg/kg	KH-oireita	10 min; 100 ml 10 min aikana	–
27	Shih ym. (2011)	N, 69 v, 48,5 kg	Bupivakaiini 0,77 mg/kg, Lidokaiini 4,6 mg/kg	Junktionaalinen bradykardia	yli 15 min; 50 ml bolus	ATR, efedriini, NaHCO ₃
28	Dix ym. (2011)	M, 57 v	Lidokaiini, pitoisuus veressä 7,6 µg/ml	Sykkeetön sähköinen toiminta	55 min; 1 ml/kg bolus, sitten 0,25 ml/kg/min 30 min ajan	Adrenaliini, amiodaroni, MgSO ₄ , kalsium- glukonaatti, NaHCO ₃

Lyhenteet: RE = 20 % rasvaemulsio, M = Mies, N = Nainen, ASA = Potilaan anestesiaariskiluokitus, ADR = Adrenaliini, ATR = Atropiini, AVP = Vasopressiini, VP = Verenpaine, KH = Keskushermosto.

Laskimonsisäisen rasvaemulsion käyttö puudutemyrkytysten hoidossa näyttää olevan hyödyllistä tapausselostusten perusteella. Suuressa osassa tapauksista rasvaemulsion antamisen jälkeen sydän on käynnistynyt uudelleen, kouristukset loppuneet tai keskushermosto-oireet ovat hävinneet lähes heti (Taulukko 2, tapaukset 1,4,10,13,14,16,19,24). Useimmiten myrkytysoireiden häviämiseen kului kuitenkin aikaa joitain minuutteja, mutta vaikutus näkyi pian rasvaemulsion annon jälkeen (Taulukko 2, tapaukset 3,5,6,8,12,15,17,20–23,25–28). Kolmessa tapauksessa oireiden häviämiseen kului aikaa kymmeniä minuutteja tai enemmän (Taulukko 2, tapaukset 2,7,9). Vain kahdessa tapauksessa rasvaemulsion antamisella ei havaittu olevan hyödyllistä vaikutusta oireisiin (Taulukko 2, tapaukset 11,18). Siitä huolimatta potilaat selviytyivät myös näissä molemmissa tapauksissa. Se ei kuitenkaan tarkoita, että puudutemyrkytys johtaisi hoitamattomanakaan aina kuolemaan, vaan oireet voivat hävitä itsestään jonkin ajan kuluttua. Vuonna 2010 julkaistun kirjallisuuskatsauksen mukaan vain yhdessä 93:sta vuosina 1979–2009 julkaistuista tapausselostuksista potilas on menehtynyt puudutemyrkytyksen seurauksena (Di Gregorio ym. 2010).

Rasvaemulsion positiivisella vaikutuksella ei näytä olevan suoraa yhteyttä siihen, mikä puudute myrkytyksen on aiheuttanut. Siitä huolimatta suuressa osassa tapauksista, joissa hoito on tehonnut, yksi käytetyistä puudutteista oli näistä lipofiilisin, bupivakaiini. Sen sijaan kummassakaan tapauksessa, jossa hoito ei tehonnut, bupivakaiinia ei käytetty vaan vähemmän lipofiilistä ropivakaiinia, mepivakaiinia tai lidokaiinia. Se kuitenkin viittaisi siihen, että rasvaemulsio tehoaa todennäköisimmin lipofiilisimmillä puudutteilla. Lisäksi monissa tapauksissa ei ole selvää, että juuri rasvaemulsion antaminen on ollut tärkein hoito myrkytyksessä. Suurimmassa osassa tapauksista potilas on saanut monia muitakin hoitoja, jotka ovat saattaneet olla yhtä olennaisia tai tärkeämpiä toipumisen kannalta. Osassa tapauksista niitä on annettu juuri samaan aikaan rasvaemulsion kanssa, tai kun käänne parempaan on tapahtunut (Taulukko 2, tapaukset 1,7,17,20). Niissä tapauksissa, joissa muuta hoitoa ei ole annettu, rasvaemulsion merkitys on selvempi (Taulukko 2, tapaukset 4–6,10,16,22,26). Haittavaikutuksia tapausselostuksissa ei raportoitu lukuun ottamatta kahta, joista toisessa seerumin

amylaasipitoisuus oli noussut (Taulukko 2, tapaus 17) ja toisessa potilaalla oli keuhkopöhö (Taulukko 2, tapaus 20).

2.3 Laskimonsisäinen rasvaemulsio muissa lääkemyrkytyksissä

2.3.1 Eläintutkimukset

Muiden lääkkeiden kuin puudutteen aiheuttamien myrkytysten hoidosta laskimonsisäisellä rasvaemulsiolla löytyy kuusitoista kontrolloitua ja satunnaistettua eläintutkimusta. Tutkimukset on esitelty taulukossa 3. Myös näissä tutkimuksissa hoito, sen ajoitus, seurannan kesto ja mitattavat suureet vaihtelevat tutkimusten välillä hankaloittaen keskinäistä vertailua.

Taulukko 3. Muiden lääkemyrkytysten hoidosta laskimonsisäisellä rasvaemulsiolla julkaistut eläintutkimukset ja niiden tutkimusmenetelmät.

Julkaisu	Koe-eläin	Lääkeaine (i.v.)	Verratut hoidot (i.v.)	Hoidon ajoitus	Seurannan kesto
Russell ja Westfall (1962)	Rotta	Tiopentaali 20 mg/kg	1. 10% RE 2. 15% RE 3. Rasvaton vastaava liuos 10 ml/kg	Heti lääkkeen annon jälkeen	Kunnes selviytyneet
Cave ym. (2005)	Rotta	Tiopentaali 1,25 ml/kg/min, kunnes hengitystiheys 75 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 8 ml/kg bolus, 8 ml/kg 4 min aikana	Kun tavoiteltu hengitystiheys saavutettu	4 min
Straathof ym. (1984)	Rotta	Fenytoiini 10 mg	1. 20% RE 2. SL 0,123 ml/h 45 h ajan 3. ei hoitoa	Aloitettiin 41 h ennen lääkkeen antamista	4 h

Julkaisu	Koe-eläin	Lääkeaine (i.v.)	Verratut hoidot (i.v.)	Hoidon ajoitus	Seurannan kesto
Harvey ja Cave (2007) osa 1	Kani	Klomipramiini 320 mg/kg/h kunnes MAP 50 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 12 ml/kg 3. NaHCO ₃ -liuos 3 ml/kg; 4 min ajan	Heti myrkytyksen jälkeen	15 min
Harvey ja Cave (2007) osa 2	Kani	Klomipramiini 240 mg/kg/h kunnes MAP ≤ 25 mmHg	1. 20% RE 8 ml/kg 2. NaHCO ₃ -liuos 2 ml/kg; 2 min ajan	Heti myrkytyksen jälkeen	10 min
Harvey ym. (2009)	Kani	Klomipramiini 240 mg/h kunnes MAP 50 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 12 ml/kg 4 min ajan ja dialyysi	Heti myrkytyksen jälkeen	59 min
Krieglstein ym. (1974)	Kani	Klooripromatsiini 25 mg/kg 1 min ajan, 30 mg/kg lisäksi, jos selviytyi	1. 10% RE 2. Ksylitoliliuos 1 ml/min yht. 50 ml	15 min ennen lääkkeen antamista	–
Tebbutt ym. (2006)	Rotta	Verapamiili 37,5 ml/kg/h	1. 20% RE 2. SL 12,4 ml/kg bolus	5 min myrkytyksen jälkeen	Kunnes kuolee
Bania ym. (2007)	Koira	Verapamiili 6 mg /kg/h kunnes MAP 50 % lähtöarvosta, sitten 2 mg/kg/h	1. 20% RE 2. SL 7 ml/kg 30 min aikana	45 min verapamiilin annon aloituksen jälkeen	120 min
Perez ym. (2008)	Rotta	Verapamiili 15 mg/kg/h	20% RE 0 ml/kg, 6,2 ml/kg, 12,4 ml/kg, 18,6 ml/kg, 24,8 ml/kg tai 37,6 ml/kg nopeudella 2,48 ml/kg/min	5 min verapamiilin annon aloituksen jälkeen	Kunnes kuolee

Julkaisu	Koe-eläin	Lääkeaine (i.v.)	Verratut hoidot (i.v.)	Hoidon ajoitus	Seurannan kesto
Niiya ym. (2010)	Porsas	Amiodaroni 1 mg/kg/min 20 min ajan	1. 20% RE 2. SL 1,5 ml/kg bolus, 0,25 ml/kg/min 30 min ajan	Bolus ennen myrkytystä, infuusiot yhtäaikaan	30 min
Browne ym. (2010)	Kani	Metoprololi 400 mg/h, kunnes MAP 60 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 6 ml/kg 4 min aikana	Kun tavoite-MAP saavutettu	15 min
Cave ym. (2006)	Rotta	Propranololi 0,4 mg/kg/min, kunnes sydän tai hengitys pysähtyy	1. 20% RE 2. SL 16 ml/kg 4 min aikana	4 min ennen myrkytystä	Kunnes kuolee
Harvey ja Cave (2008a)	Kani	Propranololi 4,2 mg/min, kunnes MAP 60 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 6 ml/kg 4 min aikana	Kun tavoite-MAP saavutettu	15 min
Harvey ym. (2011b)	Kani	Propranololi 40 mg/kg (p.o.), 30 min päästä 0,3 mg/kg bolus ja 4 mg/kg/h (i.v.), kunnes MAP 50 % lähtöarvosta	1. 20% RE 10 ml/kg 2. Insuliini 3 U/kg; 5 min aikana	Kun tavoite-MAP saavutettu	60 min
Cave ja Harvey (2009b)	Kani	Atenololi 25 mg/min, kunnes MAP 60 % lähtöarvosta	1. 20% RE 2. SL 6 ml/kg 4 min aikana	Kun tavoite-MAP saavutettu	15 min
Litonius ym. (2011b)	Porsas	Amitriptyliini 15 mg/kg 15 min aikana	1. 20% RE 2. SL 1,5 ml/kg bolus, 0,25 ml/kg/min 29 min ajan	Heti myrkytyksen jälkeen	60 min
Lyhenteet: RE = Rasvaemulsio, SL = Fysiologinen suolaliuos, MAP = Keskivaltimopaine.					

Ensimmäisen kontrolloidun ja satunnaistetun eläintutkimuksen tekivät Russell ja Westfall (1962) rotilla. Kyseessä ei ollut varsinaisesti myrkytystutkimus, vaan siinä osoitettiin, että sekä 10 % että 15 % laskimoon annettu rasvaemulsio lyhentää tiopentaalin aiheuttaman anestesian kestoa. Lisäksi huomattiin, että kun tiopentaali vähentää hapen kulutusta rotan aivoissa, rasvaemulsio kumoaa osittain tätä vaikutusta. Myöhemmin osoitettiin rasvaemulsion kumoavan rotilla osittain myös tiopentaalin aiheuttamaa hengityslamaa (Cave ym. 2005). Rotilla rasvaemulsion on havaittu pidentävän fenytoiinin puoliintumisaikaa verrattuna siihen, ettei koe-eläimille annettu mitään hoitoa (Straathof ym. 1984). Kuitenkin samanlainen vaikutus näkyi myös suolaliuksen antamisen yhteydessä.

Vuonna 1974 kaneilla tehdyssä tutkimuksessa huomattiin erittäin lipofiilisen klooripromatsiinin (ks. Taulukko 5) vapaan pitoisuuden plasmassa laskevan huomattavasti laskimonsisäisen rasvaemulsion annon jälkeen verrattuna ksylitoliliuokseen (Krieglstein ym. 1974). Lisäksi kaikki rasvaemulsiota saaneet kanit selviytyivät klooripromatsiiniannoksesta, joka oli kaksinkertainen sen LD₅₀-annokseen verrattuna, kun taas kaikki kontrolliryhmästä menehtyivät. Toinen erittäin lipofiilinen lääkeaine on amiodaroni. Porsailla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että annettaessa rasvaemulsiota ennalta amiodaronin kokonaispitoisuus plasmassa kasvaa huomattavasti enemmän rasvaemulsiota saaneessa ryhmässä suolaliuosta saaneeseen verrattuna (Niiya ym. 2010). Tämä tarkoittaa, että rasvaemulsio sitoo huomattavan määrän lääkettä. Lisäksi rasvaemulsiota saaneiden ryhmässä ei havaittu amiodaronin aiheuttamaa verenpaineen laskua toisin kuin kontrolliryhmässä.

Laskimonsisäistä rasvaemulsiota on tutkittu myös trisyklisten masennuslääkkeiden aiheuttamien myrkytystilojen hoidossa. Kaneilla tehdyssä tutkimuksessa rasvaemulsiota klomipramiini- myrkytykseen saaneiden keskivaltimopaine korjautui tehokkaammin verrattuna bikarbonaatti- tai suolaliuosta saaneisiin (Harvey ja Cave 2007). Johtumisaikojen ja sykkeen suhteen ei kuitenkaan havaittu eroa ryhmien välillä. Tutkimuksen toisessa osassa, kun keskivaltimopaineen annettiin laskea alemmas 25 mmHg:iin ennen hoidon

aloittamista, kaikki kanit kontrolliryhmästä kuolivat adrenaliinin annosta ja paineluelvytyksestä huolimatta. Rasvaemulsiota saaneet taas selviytyivät kaikki. Toisessa klomipramiinilla tehdyssä tutkimuksessa saatiin myös parempi hemodynaamisten suureiden kohentuminen antamalla rasvaemulsiota sekä laskimonsisäisesti että intraperitoneaalidialyysinä verrattuna fysiologiseen suolaliuokseen (Harvey ym. 2009). Lisäksi havaittiin, että plasman ja dialyysinesteen kokonaisklomipramiinipitoisuus oli huomattavasti suurempi rasvaemulsiota saaneilla kuin kontrolliryhmällä. Toisaalta taas porsailla tehdyssä, vielä julkaisemattomassa, amitriptyliinitutkimuksessa rasvaemulsiota saaneiden ja kontrolliryhmän välillä ei ollut merkitsevää eroa hemodynaamisia suureita mitattaessa (Litonius ym. 2011b). Lisäksi rasvaemulsiota saaneista porsaista viisi kymmenestä menehtyi, kontrolliryhmästä vain kaksi. Rasvaemulsio sitoi kuitenkin huomattavasti suuremman määrän amitriptyliiniä plasmaan kuin mitä suolaliuosta saaneilla porsailla oli.

Verapamiililla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että rottien LD₅₀-annos lähes kaksinkertaistuu, kun koe-eläimille annetaan laskimonsisäistä rasvaemulsiota verrattuna fysiologiseen suolaliuokseen (Tebbutt ym. 2006). Toisessa koirilla tehdyssä tutkimuksessa rasvaemulsion antaminen kumosi huomattavasti tehokkaammin verapamiilin aiheuttamaa hemodynaamisten suureiden, kuten keskivaltimopaineen, sykkeen ja minuuttitilavuuden, laskua kuin suolaliuoksen antaminen parantaen samalla myös selviytymistä (Bania ym. 2007). Kolmannessa tutkimuksessa pyrittiin selvittämään rotilla optimaalista rasvaemulsioannosta verapamiilimyrkytyksen hoidossa antamalla annoksia väliltä 0–37,6 ml/kg (Perez ym. 2008). Kun koe-eläimille annettiin verapamiilia tasaisena infuusiona, pisimpään selviytyivät 18,6 ml/kg rasvaemulsiota saaneet rotat. Tästä huolimatta annoksella 24,8 ml/kg saatiin parhaat hemodynaamiset parannukset kokeen aikana.

Laskimonsisäisesti annettavan rasvaemulsion käyttöä on tutkittu myös β -salpaajien aiheuttamissa myrkytyksissä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, kun rasvaemulsio annettiin ennalta, propranololia vaadittiin suurempi annos

tappamaan koe-eläimet, vaikka ero kontrolliryhmään ei ollutkaan tilastollisesti merkitsevä (Cave ym. 2006). Myöhemmin osoitettiin kaneilla, että propranololimyrytyksen hoidossa rasvaemulsio aiheutti nopeamman verenpaineen kohentumisen kontrolliryhmään verrattuna (Harvey ja Cave 2008a). Toisaalta, kun propranololimyrytyksen saaneilla kaneilla rasvaemulsiota verrattiin insuliiniin, joka saattaisi myös toimia mahdollisena hoitona, saatiin insuliinilla huomattavasti paremmat kardiovaskulaaristen suureiden parannukset aikaan (Harvey ym. 2011b). Koe-eläinten selviytymiseen hoidolla ei kuitenkaan ollut vaikutusta. Atenololilla, joka ei ole kovin lipofiilinen (ks. Taulukko 5), tehdyssä tutkimuksessa rasvaemulsiota tai fysiologista suolaliuosta saaneiden kaniin välillä ei ollut merkitsevää eroa (Cave ja Harvey 2009b). Heti hoidon aloituksen jälkeen rasvaemulsiota saaneiden keskivaltimopaine kohosi nopeammin, mutta 15 minuutin kohdalla se oli korkeampi suolaliuosta saaneilla. Myöskään metoprololimyrytystä hoidettaessa rasvaemulsiota saaneiden kaniin ja kontrolliryhmän välillä ei havaittu eroa (Browne ym. 2010).

2.3.2 Ihmistutkimukset ja tapauselostukset

Kontrolloituja ja satunnaistettuja ihmistutkimuksia laskimonsisäisen rasvaemulsionkäytöstä muiden lääkeymyrytysten hoidossa ei tiedettävästi ole julkaistu. Rasvaemulsion vaikutuksista lääkkeiden plasmapitoisuuksiin löytyy kuitenkin yksi amitriptyliinillä tehty koe (Minton ym. 1987). Siinä neljälle vapaaehtoiselle annettiin lääkettä kymmenen päivän ajan. Kahdeksantena päivänä kaksi koehenkilöä sai laskimoon rasvaemulsiota ja kymmenentenä päivänä fysiologista suolaliuosta; toiset kaksi saivat päinvastoin. Rasvaemulsion annon jälkeen veren keskimääräinen kokonaisamitriptyliinipitoisuus oli noin 14 % korkeampi verrattuna suolaliuoksen antamisen jälkeiseen pitoisuuteen; tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. Muiden lääkeymyrytysten hoidosta rasvaemulsiolla löytyy kuitenkin 28 tapauselostusta, jotka on esitelty

taulukossa 4. Niiden tarkkuudet vaihtelevat huomattavasti; osa on niin suppeita, että rasvaemulsion hyötyä on vaikea arvioida.

Taulukko 4. Tapausselostukset lääkeyrkytyksistä, joissa on käytetty hoitona laskimon sisäistä rasvaemulsiota. Lääkkeet on otettu suun kautta, ellei toisin ole mainittu.

	Julkaisu	Potilas	Lääke (p.o.)	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
1	Dolcourt ja Aaron (2008)	M, 52 v	Verapamiili, metoprololi	Tajuton, hypotensio	1,5 ml/kg bolus, sitten 0,25 ml/kg/min	SL, Ca ²⁺ , DOPA, NADR, INS, tahdistin
2	Harchelroad ja Palma (2008)	N, 46 v	Atenololi, parasetamoli, etanoli	Sinus-bradykardia	1000 ml 2 h aikana	ATR, SL, glukagoni
3	Sirianni ym. (2008)	N, 17, 55 kg	Bupropioni 7,95 g, lamotrigiini 4 g	Kouristus, sykkeetön sähköinen toiminta	52 min; 100 ml bolus	Defibrillointi, amiodaroni, NaHCO ₃ , ADR, CaCl ₂ , NADR
4	Al-Duaij ym. (2009)	N, 52 v	Imipramiini 6 g	Kammio-takykardia, kouristus	2x100 ml bolus, sitten 0,25 ml/kg/min 30 min ajan	NaHCO ₃ , SL, AVP, defibrillointi
5	Carr ym. (2009a)	N, 31 v	Karvediloli 12 mg/kg	Hypotensio	100 ml bolus, sitten 150 ml 15 minuutissa	SL, glukagoni, CaCl ₂ , ADR, DOPA, INS
6	Carr ym. (2009b)	M, 80 v	Doksepiini 1,5 g	Tajuton, kammio-takykardia	225 ml bolus, sitten 100 g 90 minuutissa	DOPA, NADR, NaHCO ₃ , AVP, MgSO ₄ , lidokaiini
7	Finn ym. (2009)	M, 61 v, 67 kg, ASA 2	Ketiapiini 4,3 g, sertraliini 3,1 g	Tajuton, hypotensio	4 h; 100 ml bolus, sitten 6 ml/kg 1 h aikana	Flumatseniili
8	Lu ym. (2009)	N, 16 v	Ketiapiini 11,4 g	Tajuton, hypotensio	100 ml bolus, sitten 420 ml tunnin aikana	–
9	Meehan ym. (2009) potilas 1	M, 53 v	Karvediloli	Hypotensio	Bolus ja tiputus	Glukagoni, INS, NADR, DOPA

	Julkaistu	Potilas	Lääke (p.o.)	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
10	Meehan ym. (2009) potilas 2	N, 22 v	Propranololi	Sydämen-pysähdys	?	Glukagoni, ATR, ADR, NaHCO ₃
11	Oakes ym. (2009)	N, 47 v	Diltiatseemi 3 g, lamotrigiini, sitalopraami	Hypotensio, kouristus	1 mg/kg bolus, sitten 0,05 mg/kg/min	Loratsepaami, Ca ²⁺ , ATR, NADR, INS, fenyyliefriini, glukagoni, ADR, AVP, milrinoni
12	Weinberg ym. (2009)	N, 45 v	Haloperidoli 5 mg i.v.	Pulssiton kammio-takykardia	13 min; 250 ml ”vapaasti”	Defibrillointi, ADR, ATR, amiodaroni
13	Young ym. (2009)	M, 32 v	Verapamiili 13,44 g, levotyrokksiini 1,125 mg, bupropioni 4,8 g, tsolpideemi 200 mg, klonatsepaami 22 mg, ketiapiini, benatsepriili	Hypotensio	100 ml 20 min aikana, sitten 0,5 ml/kg/h 23 h ajan	SL, NADR, kalsium-glukonaatti, glukagoni
14	Cooper ym. (2010)	N, 52 v	Amitriptyliini 350 mg, diltiatseemi 1,68 g, dihydrokodeiini 840 mg, tematsepaami 70 mg, diatsepaami 35 mg, sitalopraami 70 mg	Sydämen johtorata-katkos	500 ml 30 min aikana	SL, naloksoni, ATR, kalsium-glukonaatti, NaHCO ₃
15	Dean ym. (2010)	N, 27 v	Propranololi 7 g	Sykkeetön sähköinen toiminta, kouristus	100 ml bolus, sitten 400 ml 20 min aikana	ATR, INS, glukagoni, lortsepaami, fenytoiini, isoprenaliini, ADR
16	Engels ja Davidow (2010)	M, 27 v	Amitriptyliini 4,25 g	Kammio-takykardia, kouristus	100 ml bolus, sitten 400 ml 30 min aikana	Midatsolaami, NaHCO ₃ , ADR, NADR

	Julkaisu	Potilas	Lääke (p.o.)	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
17	Hillyard ym. (2010)	M, 55 v	Tsopikloni, venlafaksiini 1,8 g	Kooma, hypotensio	100 ml bolus, sitten 400 ml 40 min aikana	SL
18	Stellpflug ym. (2010)	M, 48 v	Baklofeeni, diatsepaami, nebivololi	Sydämen-pysähdys	Minuutteja; 100 ml bolus, myöhemmin 0,25 ml/kg/min tunnin ajan	SL, ATR, ADR, INS
19	West ym. (2010)	N, 71 v	Amlodipiini 135 mg	Hypotensio	2000 ml 4,5 h aikana	AVP, SL, INS kalsium-glukonaatti, fenyyliefriini,
20	Castanares-Zapatero ym. (2011)	N, 50 v	Lamotrigiini 3,5 g	Johtumis-häiriö	1,5 ml/kg bolus, sitten 0,5 ml/kg/min 10 h ajan	Hiili, NaHCO ₃ , Mg(HCO ₃) ₂ ,
21	Franxman ym. (2011)	N, 39 v	Verapamiili 4,08 g	Johtumis-häiriö	100 ml 20 min aikana, sitten 0,5 ml/kg/h 8 h ajan	SL, NADR, hiili, kalsium-glukonaatti, DOPA
22	McAllister ym. (2011)	M, 4 v	Olantsapiini	Sinus-takykardia	1,5 ml/kg bolus, sitten 0,25 ml/kg/min, bolus toistettiin	–
23	Montiel ym. (2011)	N, 18 v, 50 kg	Diltiatseemi 3,6 g	Hypotensio	1,5 ml/kg bolus, sitten 0,25 ml/kg/min tunnin ajan	CaCl ₂ , SL, AVP, NADR, INS
24	Boegevig ym. (2011)	N, 36 v	Dosulepiini 5,25 g	Johtumis-häiriötä	1,5 ml/kg 5 min aikana, sitten 400 ml 20 min aikana	Aktiivihiili, diatsepaami, propofoli, HCO ₃ ⁻ ,

	Julkaisu	Potilas	Lääke (p.o.)	Vakavin oire	Aika oireista ja hoito RE:llä	Muut hoidot
25	French ym. (2011)	M, 47 v	Verapamiili 6,3 g	Täydellinen johtumis-katkos	16 h; 2x100 ml bolus, sitten 500 ml 30 min aikana 26 h; 100 ml bolus, sitten 150 ml 15 min aikana	ATR, glukagoni, INS, NADR, DOPA, kalsium-glukonaatti, CaCl ₂ , ADR, fenyylifriini, AVP
26	Livshits ym. (2011)	N, 51 v	Bupropioni	Hypotensio	2x1,5 ml/kg bolus, sitten 0,25 ml/kg/min tunnin ajan	NaHCO ₃ , SL, kalsium-glukonaatti, glukagoni, DOPA, NADR
27	Jovic-Stosic ym. (2011)	N, 31 v	Propranololi 3,6 g, etanoli	Leveä-kompleksinen takykardia	100 ml bolus, sitten 400 ml 20 min aikana, sitten 500 ml 10 ml/min	Glukoosi, diatsepaami, ATR, NaHCO ₃ , glukagoni, INS, DOPA
28	Liang ym. (2011)	N, 41 v	Verapamiili 19,2 g	Tahdistusta vaativa bradykardia	4 d; 100 ml bolus, sitten 0,5 ml/kg/h, yhteensä 4200 ml	Aktiivihilli, SL, Ca ²⁺ , DOPA, isoprenaliini, NADR, ADR, glukoosi, INS, glukagoni, vankomysiini, piperasilliini, CaCl ₂ , HCO ₃ ⁻ , furosemiidi, hepariini
Lyhenteet: RE = 20 % rasvaemulsio, M = Mies, N = Nainen, ASA = Potilaan anestesariskiluokitus, SL = Fysiologinen suolaliuos, DOPA = Dopamiini, NADR = Noradrenaliini, INS = Insuliini, ATR = Atropiini.						

Tapausselostusten perusteella laskimonsisäisen rasvaemulsion käyttö hoitona myös muissa lääkemyrkytyksissä kuin puudutteen aiheuttamissa näyttää olevan hyödyllistä. Hoidon vaikutukset ovat kuitenkin kirjavia eri tapauksissa. Esimerkiksi osassa masennuslääkkeiden aiheuttamissa myrkytyksissä rasvaemulsion annon jälkeen potilaan tila on parantunut lähes heti (Taulukko 4, tapaukset 16,20,24). Eräissäkin tapauksissa yli tunnin kestäneen tuloksettomana

elvytyksen jälkeen pulssi havaittiin lähes välittömästi rasvaemulsion annon jälkeen (Taulukko 4, tapaus 3). Osassa tapauksista sen sijaan kesti tunteja, kunnes potilaan tila pikkuhiljaa parani (Taulukko 4, tapaukset 4,6,17,26).

Samalla tavoin osassa sydän- ja verenkiertoelimistöön vaikuttavien lääkkeiden, kuten β -salpaajien tai rytmihäiriölääkkeiden, aiheuttamissa myrkytyksissä laskimonsisäisen rasvaemulsion antamisen jälkeen potilaan tila parantui lähes välittömästi tai muutaman kymmenen minuutin aikana (Taulukko 4, tapaukset 1,9,10,15,18,27). Esimerkiksi potilaan sydän käynnistyi uudelleen tai hän havahtui koomasta lähes heti rasvaemulsion annon jälkeen. Toisaalta taas potilaan tilan kohenemiseen saattoi kulua tunteja tai päiviä; käänne parempaan tapahtui kuitenkin rasvaemulsion annon myötä (Taulukko 4, tapaukset 2,5,11,13,14,21,23,25,28). Näissä tapauksissa potilaiden muita hoitoja voitiin vähitellen vähentää, kun heidän tilansa vakautuivat. Ainoastaan yhdessä tapauksessa, amlodipiinin aiheuttamassa myrkytyksessä, rasvaemulsiolla ei havaittu olevan positiivisia vaikutuksia potilaan tilaan, vaikka hän sai lopulta noin 5-kertaisen kokonaisannoksen rasvaemulsiota annossuositukseen verrattuna (Taulukko 4, tapaus 19). Hoito keskeytettiin huonon ennusteen vuoksi ja potilas menehtyi. Toinen potilas menehtyi verapamiilin ja atenololin yliannostukseen, vaikka hänen tilansa oli ensin parantunut rasvaemulsion annon jälkeen (Taulukko 4, tapaus 1). Eräässä tapauksessa (Taulukko 4, tapaus 25) potilaalta otettiin myös verinäytteitä, jotka analysoitiin myöhemmin. Niiden perusteella rasvaemulsio sitoi huomattavan määrän verapamiilia ja pienensi sen vapaata pitoisuutta seerumissa.

Antipsykoottisten lääkkeiden aiheuttamissa myrkytyksissä laskimonsisäisen rasvaemulsion annon jälkeen käänne parempaan on tapahtunut nopeasti. Potilaiden tila on kohentunut selkeästi ensimmäisten minuuttien tai kymmenten minuuttien aikana (Taulukko 4, tapaukset 7,8,12,22). Lisäksi havaittiin, että kun rasvaemulsion anto oli lopetettu, oireet palasivat jonkin ajan kuluttua, mutta poistuivat taas rasvaemulsion annon myötä (Taulukko 4, tapaus 22).

Samalla tavoin kuin puudutemyrkytyksissä, ei rasvaemulsion antamista voi aina varauksettomasti yhdistää potilaan tilan kohentumiseen; lähes kaikki potilaat saivat useita muitakin hoitoja. Haittavaikutuksia havaittiin neljällä potilaalla. Kaksi heistä sai ainoana oireena keuhkokuumeen (Taulukko 4, tapaukset 3,14). Kahdella muulla haitat olivat lukuisampia: toisella havaittiin pankreatiitti, maksaentsyymiarvojen kohoaminen ja munuaisten vajaatoimintaa (Taulukko 4, tapaus 11), toisella taas keuhkokuume, koliitti, sepsis, tilapäinen trombosytopenia sekä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa (Taulukko 4, tapaus 26). Kaikkia haittavaikutuksia ei kuitenkaan voi suoraan yhdistää rasvaemulsion antamiseen, sillä kuten sanottu potilaat saivat paljon muitakin hoitoja, unohtamatta itse lääkemyrkytystä. On siis mahdoton arvioida varmasti, mitkä haittavaikutukset johtuivat rasvaemulsiosta ja mitkä jostakin muusta.

2.4 Vaikutusmekanismi

Laskimonsisäisesti annetun rasvaemulsion vaikutusmekanismista on kolme teoriaa. Todennäköisimpänä mekanismina pidetään rasvaemulsion kykyä sitoa rasvaliukoisia lääkeaineita itseensä ja pienentää niiden konsentraatioita plasman vesifaasissa ("rasvakaivo"-teoria, engl. *"lipid sink"*). Tällöin vapaan, eli kohdereseptoreihin vaikuttamaan pääsevän, lääkeaineen pitoisuus laskee, vaikka kokonaispitoisuus plasmassa kasvaisikin, ja myrkytysoireet vähenevät. Tutkimuksissa on nimittäin havaittu, että rasvaemulsion antamisen jälkeen esimerkiksi bupivakaiinin pitoisuus on huomattavasti matalampi plasman vesikuin rasvafaasissa, eron ollessa jopa 20-kertainen. Lisäksi sydänlihassolujen bupivakaiinipitoisuus korreloi lineaarisesti vesifaasissa olevaan pitoisuuteen. (Weinberg ym. 2010) Tutkittaessa rasvaemulsion ja puudutteen välisiä vuorovaikutuksia on havaittu, että ne ovat voimakkaita bupivakaiinin kohdalla, mutteivät kuitenkaan lidokaiinin tai prilokaiinin kohdalla (Laine ym. 2010). Kuitenkin vielä julkaisemattoman tutkimuksen mukaan rasvaemulsion antaminen ei vaikuta plasman puudutepitoisuuksiin puhuen "rasvakaivo"-teoriaa vastaan

(Litonius ym. 2011a). Taulukossa 5 on esitetty eri lääkeaineiden, joiden hoitoon laskimonsisäistä rasvaemulsiota on tutkittu tai käytetty, lipofiilisyyttä kuvaavat laskennalliset logP-arvot¹.

Taulukko 5. Lääkeaineiden lipofiilisyyttä kuvaavat laskennalliset logP-arvot (VCCLAB 2005).

Lääkeaine	logP	Lääkeaine	logP
Puudutteet		Olantsapiini	3,61
Bupivakaiini	3,31	Ketiapiini	2,93
Ropivakaiini	2,91	SVKE-lääkkeet	
Mepivakaiini	2,16	Amiodaroni	7,24
Prilokaiini	1,87	Verapamiili	5,32
Lidokaiini	1,81	Diltiatseemi	3,09
Masennuslääkkeet		Karvediloli	3,05
Amitriptyliini	5,10	Propranololi	3,03
Sertraliini	5,06	Nebivololi	2,44
Klomipramiini	5,04	Amlodipiini	2,22
Dosulepiini	4,98	Metoprololi	1,80
Imipramiini	4,53	Atenololi	0,57
Doksepiini	4,08	Muut lääkkeet	
Bupropioni	3,28	Tiopentaali	3,05
Venlafaksiini	2,69	Fenytoiini	2,26
Antipsykootit		Lamotrigiini	1,87
Klooripromatsiini	5,18	Tsopikloni	0,97
Haloperidoli	3,70		

Lyhenne: SVKE = Sydän- ja verenkiertoelimistö.

Puudutteet vaikuttavat myös sydämen rasvahappometaboliaan. Bupivakaiinin on havaittu estävän karnitiinin avulla tapahtuvaa rasvahappojen kuljetusta sytoplasmasta mitokondrioon, jolloin myös niiden β -oksidaatio estyy (Weinberg ym. 2000). Toisena mahdollisena teoriana pidetään, että lisäämällä veren rasvahappojen määrää saadaan kumottua tämä karnitiiniin kohdistuva esto yksinkertaisesti massavaikutuksella. Tällöin sydämen käytettävissä olevat

¹ Logaritmi jakautumiskertoimesta oktanolin ja veden välillä. Laskenta perustuu eri atomien sijoittumiseen molekyylin sisällä.

energiavarannot kasvavat ja se on helpommin elvytettävissä. (Picard ja Meek 2006)

Pitkäketjuiset, sekä tyydyttyneet että tyydyttymättömät, rasvahapot aktivoivat sydänlihassolujen kalsiumkanavia ja nostavat solunsisäistä kalsiumpitoisuutta jo pieninäkin pitoisuuksina (Huang ym. 1992). Kolmantena teoriana on, että rasvahappojen määrän lisääminen parantaa sydämen supistuvuutta avaamalla kalsiumkanavia ja tehostaa potilaan toipumista myrkytyksestä. Se on mahdollisesti lisätekijä hoidon onnistumisessa kalsiumkanavan salpaajien aiheuttamissa myrkytyksissä. (Cave ja Harvey 2009a)

2.5 Eri rasvaemulsioiden koostumukset ja annossuositukset

Lääkemyrkytysten hoidossa käytettävät rasvaemulsiot ovat alun perin kehitetty parenteraalisiksi ravintoliuoksiksi ja ovat olleet käytössä jo 1960-luvulta lähtien. Nykyisin niitä löytyy koostumukseltaan jo useita erilaisia. (Turner-Lawrence ja Kerns li 2008) Esimerkiksi Yhdysvalloissa paljon käytetty rasvaemulsio on soijaöljyyn pohjautuva Intralipid®, jolla myös suurin osa tutkimuksista on tehty. Euroopassa taas yksi paljon käytetyistä on lähinnä oliiviöljyyn pohjautuva ClinOleic®. (Meisel ym. 2011) Näiden kahden rasvaemulsion, jotka ovat pääasiassa Suomessa käytössä olevat (ks. luku 4), eroja on esitelty taulukossa 6. Minkään yksittäisen rasvaemulsion koostumusta ei ole kuitenkaan havaittu tehokkaammaksi myrkytysten hoidossa toisiin verrattuna (Neal ym. 2010).

Taulukko 6. Intralipid®- ja ClinOleic®-rasvaemulsioiden koostumukset. (Webb ym. 2008)

	Intralipid® 20 %	ClinOleic® 20 %
Soijaöljy (g/l)	200	40
Oliiviöljy (g/l)	–	160
Kananmunan fosfatidit (g/l)	12	12
Glyseroli (g/l)	22,5	22,5
Natriumoleaatti (g/l)	–	0,3
α-tokoferoli (mg/l)	14	30
Tärkeimmät rasvahapot (massa-%):		
Palmitiinihappo (16:0)	11	13
Steariinihappo (18:0)	4	3
Öljyhappo (18:ω-9)	21	60
Linolihappo (18:2ω-6)	53	18
Alfalinoleenihappo (18:3ω-3)	7	2

Guy Weinberg julkaisi ensimmäisten eläintutkimustensa jälkeen vuonna 2004 alustavat suositukset laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä. Hän on kuitenkin myöhemmin päivittänyt suosituksiaan omille internetsivuilleen ja ne ovat toimineet myös muiden tahojen julkaisemien annossuositusten pohjana. (Weinberg 2007, Rothschild ym. 2010) Nykyisin puudutemyrkytysten hoitoon suositellaan 20 % rasvaemulsiota muun muassa Isossa-Britanniassa (Cave ym. 2010) ja Yhdysvalloissa (Neal ym. 2010), muttei kuitenkaan Suomessa. Annossuositukset muistuttavat läheisesti toisiaan ja ne ovat esiteltynä taulukossa 7. Kyseiset suositukset eivät kuitenkaan perustu kliinisiin tutkimuksiin eivätkä valmistajien ohjeistuksiin rasvaemulsion käytöstä (Cave ja Harvey 2009a). Niiden pohjana toimivat sen sijaan lähinnä eläinkokeissa sekä tapausselostuksissa käytetyt annokset.

Taulukko 7. Eri tahojen julkaisemat hoitosuosituksukset puudutemyrkytyksen hoidosta 20 % rasvaemulsiolla. Alkuannoksen jälkeen hoitoa jatketaan infuusiolla.

Hoitosuosituksen antaja	Alkuannos	Infuusio	Muuta
Guy Weinberg, LipidRescue™ (Weinberg 2007)	1,5 ml/kg	0,25 ml/kg/min 30–60 minuutin ajan; infuusionopeutta voidaan kasvattaa tarvittaessa	Alkuannos voidaan toistaa 1–2 kertaa, jos sydämenpysähdys jatkuu
The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (Neal ym. 2010)	1,5 ml/kg	0,25 ml/kg/min väh. 10 minuutin ajan; annos voidaan kaksinkertaistaa mikäli verenkierto ei vakaudu	Alkuannos voidaan myös toistaa; rasvan enimmäismäärä 10 ml/kg 30 minuutissa
The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland (Cave ym. 2010)	1,5 ml/kg 1 minuutin aikana	0,25 ml/kg/min; 5 minuutin jälkeen annos kaksinkertaistetaan mikäli verenkierto ei vakaudu tai tila huononee	Alkuannos voidaan myös toistaa 1–2 kertaa 5 min välein; ei saa ylittää kumuloituvaa annosta 12 ml/kg

2.6 Haittavaikutukset

Rasvaemulsioiden nopeaan laskimonsisäiseen antoon liittyviä haittoja ei ole juurikaan tutkittu. Niitä käytetään kuitenkin paljon ravintoliuoksina vakavasti sairailta potilailla, mihin ne alun perin ovatkin tarkoitettu. Tässä tarkoituksessa niitä pidetään turvallisina ja haittoja ilmenee harvoin (Waitzberg ym. 2006), mutta toisaalta annokset vuorokauden aikana jäävät murto-osaan myrkytysten hoidossa käytettäviin annoksiin verrattuna.

Jo ensimmäisistä myrkyllisyystesteistä lähtien laskimonsisäisten rasvaemulsioiden annoskoon kasvattamiseen on huomattu liittyvän riski ylähengitystieinfektioista, mahdollisesti jopa keuhkokuumeesta, sillä rasvaemulsiot heikentävät neutrofiilien toimintaa (Meng ym. 1965, Versleijen ym. 2010). Niiden tiedetään myös lisäävän

rasvapigmenttijyväsiä maksassa (Sasaki ym. 1965, Koga ym. 1975) ja pidempiaikaisen käytön jälkeen aiheuttavan maksan vajaatoimintaa (Fallon ym. 2010). Kolestaasi (Kelly 2010) ja pankreatiitti (Lashner ym. 1986) ovat myös mahdollisia haittoja. Akuuteimpia vaaroja ovat kuitenkin allergiset reaktiot – jopa anafylaktinen sokki – varsinkin soijaöljyä sisältävillä rasvaemulsiolla (Weidmann ym. 1997). Laskimoon annettuna rasvaemulsiot voivat myös nostaa tulehdusriskiä sekä aiheuttaa laskimontukkotulehduksia (Smirniotis ym. 1999). Lisäksi rasvaemboliat esimerkiksi keuhkoissa ovat mahdollisia (Levene ym. 1980). Ainakin diabeetikoilla rasvaemulsion anto nostaa verenpainetta (mikä ei myrkytyksen hoidossa välttämättä ole haitallista), heikentää endoteelin toimintaa ja lisää tulehdustekijöiden määrää (Umpierrez ym. 2009). Lapsilla on havaittu heikkoutta, mielialan muutoksia ja jopa kouristuksia (Schulz ym. 1994) sekä vastasyntyneillä bilirubiinimäärän nousua (Klein ym. 2010). Myös keuhkoverenkierron paineen nousu on mahdollista (Prasertsom ym. 1996). Varsinkin äkillisestä hengitysvaikeusoireyhtymästä kärsivillä potilailla nopea rasvaemulsion antaminen voi heikentää lisää keuhkojen toimintaa (Suchner ym. 2001). On myös mahdollista, että rasvaemulsio itse aiheuttaa äkillisen hengitysvaikeusoireyhtymän (Bass ym. 1984). Nämä haitat, allergisia reaktioita lukuun ottamatta, liittynevät kuitenkin enemmän pitkäaikaiseen käyttöön eivätkä ole niin todennäköisiä lääkemyrkytysten hoidon yhteydessä (Brull 2008). Potilaan tila saattaa kuitenkin akuutisti heiketä, jos hänellä on rasvametabolian häiriö tai rasvan metaboloitokapasiteetti muuten ylitetään. Se johtaa silloin ”rasvarasitusoireyhtymään” (engl. *fat overload syndrome*), johon liittyviä oireita voivat olla muun muassa hengenahdistus, hepatomegalia, splenomegalia, ikterus, leukopenia ja trombosytopenia. (Goulet ym. 1986)

Muutamassa julkaistuista tapauselostuksista on raportoitu haittavaikutuksia, jotka voivat liittyä rasvaemulsion antamiseen. Eräässä tapauksessa seerumin amylaasipitoisuus oli koholla, vaikka muita pankreatiittiin viittaavia oireita ei havaittu (Marwick ym. 2009). Toisessa tapauksessa pankreatiitin lisäksi potilas kärsi maksaentsyymiarvojen kohoamisesta ja munuaisten vajaatoiminnasta (Oakes ym. 2009). Yhdellä potilaista haittavaikutuksina olivat muun muassa

keuhkokuume, koliitti, sepsis, tilapäinen trombositopenia sekä maksan ja munuaisten vajaatoimintaa (Livshits ym. 2011). Keuhkokuume oli havaittu lisäksi myös kahdella muulla potilaalla (Sirianni ym. 2008, Cooper ym. 2010). On mahdotonta sanoa, mitkä näistä haitoista ovat juuri rasvaemulsion aiheuttamia, vaikka saman tyyppisiä oireita on aiemmin havaittu parenteraalisen ravitsemuksen yhteydessä. Saattaa kuitenkin olla, että tällaisia haittoja voidaan lisätutkimusten myötä varmasti yhdistää rasvaemulsion nopeaan laskimonsisäiseen antoon.

On myös huomioitava, että rasvaemulsiot voivat haitata verinäytteiden analysointia. Näytteet pitäisikin ottaa ennen rasvaemulsion antamista. (Dimeski 2009) Muuten liian aikaisin annettu rasvaemulsio voi lykätä oikeaa hoitoa huomattavasti, jos kyseessä ei olekaan puudutemyrkytys eikä näytteitä pystytä analysoimaan (Smith 2010). Rasvaemulsion LD₅₀-annosta on pyritty arvioimaan rotilla tehdyssä tutkimuksessa (Hiller ym. 2010). Rotalla annokseksi saatiin noin 68 ml/kg. Siitä ei kuitenkaan voi tehdä suoria johtopäätöksiä ihmisen turvallisista annosrajoista.

Puudutemyrkytyksiin liittyy myös kouristelua (Pitkänen 2006). Niitä on mahdollista hoitaa esimerkiksi bentsodiatsepiineillä tai propofolilla (Neal ym. 2010). On kuitenkin huomioitava, että propofoli on liuotettuna rasvaemulsioon, jolloin se kasvattaa hoitona käytettävän rasvaemulsion kokonaisannosta. Kuitenkin, jos lääkkeen pitoisuus on 1 % propofolia 10 % rasvaemulsiossa, rasvaemulsion määrä jää vain 0,2:een ml/kg 2 mg/kg propofoliannoksella (vastaa triglyseridimäärältään 0,1 ml/kg 20 % rasvaemulsiota). Tästä johtuen sitä ei voida käyttää itse myrkytyksen hoitoon, sillä jotta rasvaemulsion määrä vastaisi hoitosuosittelujen annoksia, samalla propofoliannos kasvaisi mahdollisesti tappavan suureksi (Weinberg 2010).

2.7 Yhteenveto

Laskimonsisäisen rasvaemulsion antaminen lipofilisen lääkkeen aiheuttamassa myrkytyksessä saattaa olla hyödyllistä, mistä monet tapauselostukset ja eläintutkimukset antavat viitteitä (Weinberg ym. 1998, Rosenblatt ym. 2006, Sirianni ym. 2008, Di Gregorio ym. 2009). Siitä huolimatta joissain julkaistuissa tapauksissa hyötyä ei voi välttämättä yhdistää rasvaemulsion antamiseen tai sillä ei ole havaittu olevan vaikutusta – kuten myös osassa tutkimuksista. Ongelmallista on löytää lääkemyrkytyksien suhteen parhaiten ihmistä vastaava eläinmalli, jolla tehdä tutkimuksia. Hoidon tehon osoittamiseen vaadittavat ihmistutkimukset ovat nimittäin hankalia tai jopa mahdottomia toteuttaa turvallisesti. Tapauselostuksiin taas liittyy niin paljon sekoittavia tekijöitä, ettei rasvaemulsion tehoa voi arvioida täysin niiden pohjalta. Lajien välillä on eroja miten hyvin ne sietävät eri lääkkeiden aiheuttamia myrkytyksiä ja hypoksiaa. Se voi vääristää käsitystä rasvaemulsion tehosta ihmisillä, kun hoito siirretään käytäntöön. Esimerkiksi rotan fysiologia eroaa huomattavasti ihmisestä, eikä se ole välttämättä kovin hyvä koe-eläin elvytystutkimuksessa (Yealy 1993). Rotalla kammiovärinäkin voi spontaanisti muuttua sinusrytmiksi. Porsas taas muistuttaa enemmän ihmistä esimerkiksi metabolian ja verenkierron suhteen kuin koira. Se ei silti takaa, että porsaskaan käyttäytyisi myrkytyksessä täysin samalla tavalla kuin ihminen. Monet lupaavista tutkimuksista on kuitenkin tehty rotilla (Weinberg ym. 2008, Di Gregorio ym. 2009), kun taas porsailla tulokset eivät ole olleet niin lupaavia (Mayr ym. 2008, Bushey ym. 2011). Selvyyttä tarvittaisiin silti, minkä lääkkeiden aiheuttamissa myrkytyksissä ja missä tilanteissa rasvaemulsion antamisella todella on hyötyä. Pahimmillaan tehottoman rasvaemulsion antaminen voi häiritä oikean tehokkaan ja henkeä pelastavan hoidon antamista ollen silloin jopa haitallista.

Nykytietämyksen mukaan rasvaemulsion antaminen näyttäisi olevan tehokkainta bupivakaiinin (Weinberg ym. 1998), amiodaronin (Niiya ym. 2010) ja verapamiilin (Bania ym. 2007) aiheuttamissa myrkytyksissä. Niiden pitoisuuksiin plasmassa tai koe-eläinten selviytymiseen rasvaemulsion antamisella näyttää olevan selkeä

vaikutus. Kuitenkaan varsinaisesta vaikutusmekanismista ei olla selvillä. Rohkaisevimmat tutkimustulokset on silti saatu juuri näillä lipofiilisimmilla lääkkeillä, mikä puhuu ”rasvakaivo”-teorian puolesta ainakin niiden kohdalla. Muut teorialat vaikutusmekanismista toimivat todennäköisimmin lisätekijöinä.

Laskimoon annettavan rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä on ristiriitaisesta näytöstä huolimatta julkaistu jo hoitosuosituksia (Cave ym. 2010, Neal ym. 2010). Silti ei ole osoitettu, mikä olisi optimaalinen annos myrkytyksen hoidossa, vaan annossuositukset on johdettu eläinkokeissa käytetyistä annoksista. Lisäksi arviot haittavaikutuksista ovat peräisin lähinnä rasvaemulsion käytöstä ravintoliuoksena, jolloin se annetaan paljon hitaampana infuusiona potilaalle eikä nopeasti kuten myrkytysten hoidossa. Yksittäistapauksissa rasvaemulsion antoon on silti liitetty monenlaisia haittoja (Brull 2008). Voikin olla, että nopeampaan antotapaan liittyy harvinaisia haittoja, jotka eivät ole vielä tulleet esille. Pahimmillaan potilas voi saada vakavia haittavaikutuksia tilanteessa, jossa rasvaemulsiota annetaan hoitona lievään lääkemyrkytykseen, joka olisi mennyt itsestään ohi. Vaikka lisätutkimusten myötä rasvaemulsio voisi parhaimmillaan osoittautua toimivaksi ja laajavaikutteiseksi vasta-aineeksi monissa eri lääkemyrkytyksissä – unohtamatta tietenkään muiden hoitotoimenpiteiden tärkeyttä – ei sitä tällä hetkellä voida suositella lääkemyrkytysten hoitoon ristiriitaisen ja vajavaisen näytön vuoksi.

3 Tutkimusaineisto ja -menetelmät

Tutkimusaineisto kerättiin lähettämällä sähköpostikysely (Liittet 1 ja 2, ruotsinkielinen Ahvenanmaan keskussairaalaan) Suomen kaikille anestesiaylilääkäreille, jotka työskentelevät kunnallisissa sairaaloissa sekä lisäksi Helsingissä Sairaala Ortonin anestesiaosaston, Helsingin ensihoitoyksikön ja Medi-Heli:n ylilääkäreille – yhteensä 58 henkilölle. Anestesiaosastot lienevät ainoita paikkoja, joissa vakavia puudutemyrkytyksiä tapahtuu joten niillä

todennäköisimmin on ohjeistus myrkytyksen varalta. Anestesiaylilääkäreiden sähköpostiosoitteet saatiin Helsingin yliopiston anestesiologian professori Per Rosenbergiltä. Kysely toteutettiin elo- ja syyskuun aikana 2011. Jos siihen ei saatu vastausta määräaikaan mennessä, lähetettiin muistutus kahden viikon ja tarvittaessa vielä kolmen viikon kuluttua ensimmäisen sähköpostin lähettämisestä mahdollisimman hyvän vastausprosentin takaamiseksi. Lopuksi kolmen keskussairaalan anestesiaosastolta pyydettiin vastausta puhelimitse, jotta kaikki keskussairaalat olisivat mukana tuloksissa.

Kyselyssä ylilääkäreiltä tiedusteltiin:

- Onko heidän sairaalansa anestesiaosastolla käytössä oma ohjeistus laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä lääkemyrkytyksien varalta, sillä kansallista hoitosuositusta ei ole.
- Mihin mahdollinen ohjeistus perustuu.
- Mitä rasvaemulsiota heillä on käytössä ja missä sitä säilytetään.
- Onko kysyistä hoitoa annettu potilaille.
- Lopuksi kyselyyn vastaajilla oli mahdollisuus esittää vapaita kommentteja.

Tutkimuksessa käytettiin kvantitatiivisia tutkimusmenetelmiä. Saadut tulokset koostettiin taulukoihin ja analysoitiin Microsoft® Excel® for Mac 2011 -ohjelmalla laskemalla prosenttiosuuksia ja vertailemalla niitä toisiinsa. Tutkimuksessa ei kerätty mitään henkilö- tai yksityistietoja potilaista eikä henkilökunnasta.

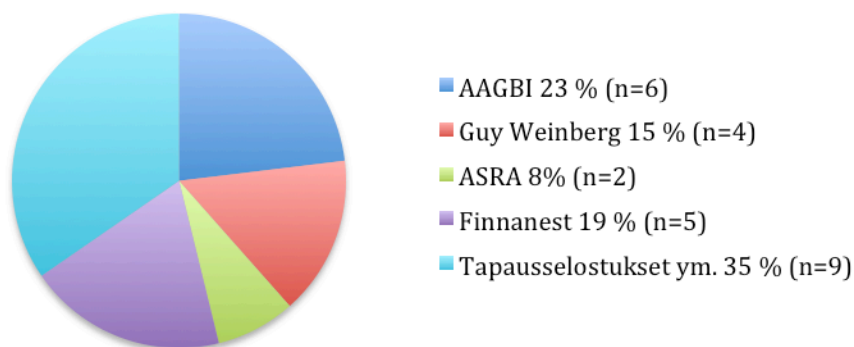
4 Tutkimustulokset

Vastaus saatiin 51:ltä ylilääkäriltä kaikista 58:sta antaen vastausprosentiksi 88 %. Näistä vastauksista jätettiin kaksi huomioimatta päällekkäisyyksien vuoksi, jolloin jäljelle jäi 49 vastausta, jotka analysoitiin. Kuudesta vastauksesta puuttui tieto, mitä rasvaemulsiota sairaalassa on käytössä, joten ne jätettiin huomioimatta

tämän kysymyksen kohdalla. Muiden kysymysten kohdalla vastaukset kuitenkin huomioitiin.

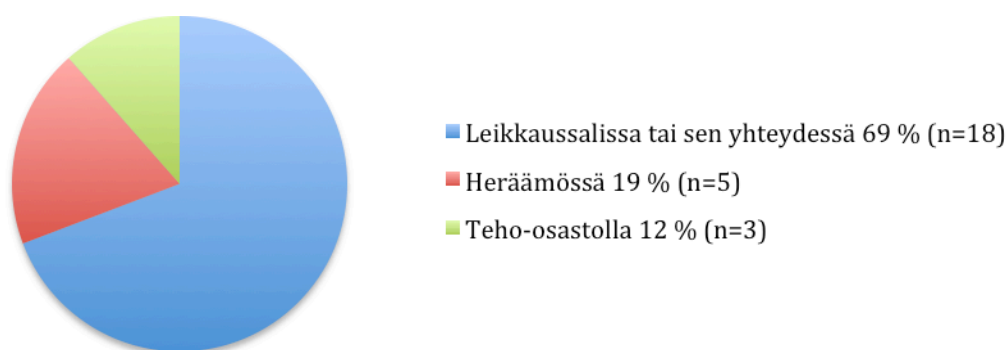
Vastanneista 26 (53 %) ilmoitti, että heidän osastollaan on käytössä oma ohjeistus laskimonsisäisesti annettavan rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytyksissä. Kaksi ylilääkärää (4 %) ilmoitti, ettei heillä ole varsinaista ohjeistusta, mutta rasvaemulsiota on silti varattuna juuri puudutemyrkytysten varalta. Jokainen anestesia lääkäri saisi itse päättää mahdollisesta käytöstä. Ohjeistusta ei kuitenkaan ole Helsingin ensihoitoyksiköllä eikä Medi-Helillä mahdollisten muiden lääkemyrkytysten varalta. Viidellä osastolla (10 %) rasvaemulsiota on jo käytetty hoitona puudutemyrkytyksessä, yhdellä näistä kahdesti ja yhdellä osastolla kerran, vaikka varsinainen ohjeistus puuttuu.

Niistä 26:sta osastosta, joilla on ohjeistus käyttää laskimoon annettavaa rasvaemulsiota puudutemyrkytyksen hoitona, useimmat ovat joko ottaneet suoraan käyttöön tai mukailleet Iso-Britannian ja Irlannin anestesiologiyhdistyksen (AAGBI), Guy Weinbergin www.lipidrescue.org-internetsivuilla julkaisemaa tai Yhdysvaltojen regionaalisen anestesiologian yhdistyksen (ASRA) julkaisemaa ohjeistusta (ks. Taulukko 7). Monilla osastoilla annokset on kuitenkin johdettu muun muassa julkaistuissa tapausselostuksissa käytetyistä annoksista tai esimerkiksi professori Per Rosenbergin kirjoittaman, Finnanestissa 2008; 41(1) julkaistun, artikkelin annoksista. Kuvassa 1 on esitetty eri hoitosuosittelusten osuudet. Useimmiten hoitoon varattu rasvaemulsio säilytetään joko leikkaussalissa tai sen yhteydessä, kuten lääkekaapissa tai -huoneessa. Muita käytettyjä säilytyspaikkoja ovat heräämö tai teho-osasto. Näiden eri osuudet näkyvät kuvassa 2.



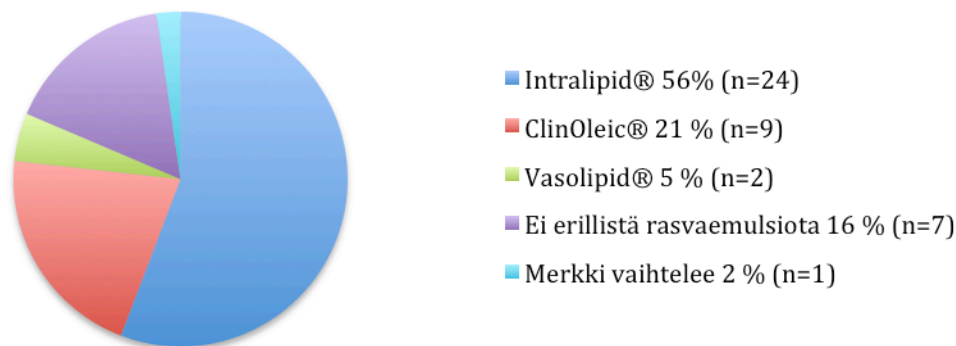
Kuva 1. Käytössä olevien hoitosuositusten perusta.

Lyhenteet: AAGBI = Iso-Britannian ja Irlannin anestesiologiyhdistys, ASRA = Yhdysvaltain regionaalisen anestesiologian yhdistys.



Kuva 2. Puudutemyrkytysten hoitoon tarkoitettun rasvaemulsion säilytyspaikka.

Sairaassa käytetyn rasvaemulsion ilmoitti 43 vastaajista. Useimmissa sairaaloissa käytössä on Intralipid®, toiseksi yleisimmän ollessa ClinOleic®. Kolmas emulsio on Vasolipid®. Osassa sairaaloista ei kuitenkaan ole käytössä erillistä tai ollenkaan rasvaemulsiota. Myöskään Medi-Helissä tai Helsingin ensihoitoyksiköllä ei rasvaemulsiota ole. Eri rasvaemulsioiden osuudet on esitetty kuvassa 3. Vapaat kommentit löytyvät liitteestä 3.



Kuva 3. Käytössä olevat rasvaemulsiot.

5 Pohdinta

Selvitys osoittaa, että yli puolella Suomen anestesiasastoista on otettu käyttöön oma ohjeistus laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä puudutemyrkytysten varalta syyskuuhun 2011 mennessä. Ohjeistuksen käyttöönottoa on varmasti helpottanut maailmalla julkaistut hoitosuosituksset, joihin monet osastojen ohjeista perustuvatkin. Näyttääkin siltä, että vaikka alkuperäiset suositukset olisi julkaistu jopa liian heppoisin perustein, otetaan ne käyttöön helposti myös muissa maissa. Todennäköisesti syynä ohjeistuksen puuttumiselle lähes puolella osastoista on rasvaemulsiohoidon heikko näyttö, vaikka puudutemyrkytyksille ei ole muitakaan spesifisiä hoitoja. Sitä tukee osa vapaista kommentteista, joita vastaajat olivat antaneet. On myös mahdollista, ettei puudutemyrkytyksiä pidetä niin todennäköisinä, että hoito-ohjeistusta tarvittaisiin. Tämä voisi olla syynä ainakin niillä osastoilla, joilla ei tehdä usein laajoja puudutuksia. Myös ensihoidon kohdalla heikko näyttö on varmasti tärkeänä syynä ohjeistuksen puuttumiselle. Nämä ovat nousseet esille tärkeimpinä syinä, kun vastaavia kyselyitä on tehty muissa maissa (Williamson ja Haines 2008, Harvey ja Cave 2008b). Toisaalta muissa maissa julkaistut hoitosuosituksset ovat tarkoitettu puudutemyrkytysten hoitoon, joten niitä ei ehkä oteta niin helposti käyttöön muiden lääkemyrkytysten kohdalla.

Puudutemyrkytysten harvinaisuudesta huolimatta viidellä osastolla on annettu laskimonsisäistä rasvaemulsiota niiden hoitoon, yhdellä osastolla jo kahdesti. Tämä osoittaa, että komplikaatioita kaikesta ennaltaehkäisystä huolimatta tapahtuu silloin tällöin puudutusten yhteydessä ja niihin pitää osata varautua. Tapauksia tarkemmin tuntematta on mahdotonta arvioida, ovatko ne olleet niin vakavia, että rasvaemulsiota on kannattanut antaa sen epävarman merkityksen vuoksi, vai olisiko myrkytys mennyt mahdollisesti itsestään ohitse.

Eri anestesiaosastoilla ohjeistus on otettu useista eri lähteistä. Mahdollista onkin – vielä sen lisäksi, että osalla osastoista on ohjeistus ja osalla ei – että käytettyjen ohjeistusten annokset eroavat toisistaan. Useimpien lähteiden annossuositukset ovat erittäin lähellä toisiaan, mutta tapauselostuksissa käytetyt annokset vaihtelevat suuresti (Litz ym. 2006, Gnaho ym. 2009, Cordell ym. 2010, Dix ym. 2011). Näin ollen niistä voi johtaa hyvinkin erilaisia suosituksia.

Hoitoon tarkoitettu rasvaemulsio säilytetään pääasiassa leikkaussalissa tai sen välittömässä yhteydessä. Vaikka säilytyspaikkana olisikin heräämö tai teho-osasto, useimmissa vastauksissa oli huomautuksena, että ne sijaitsevat joko leikkaussalin vieressä tai lähellä. Näin ollen hoito on nopeasti saatavilla, kuten pitääkin, kuvastaen akuutin puudutemyrkytyksen vaarallisuutta. Lisäksi hoitoa tuskin vaivauduttaisiin kovin herkästi käyttämään, jos rasvaemulsiota ei olisi lähistöllä vaan se pitäisi noutaa esimerkiksi sairaala-apteekista. Rasvaemulsioista Intralipid® on käytössä yli puolella sairaaloista. Se onkin helpoin valinta myrkytysten hoitoon, vaikkei sairaalassa muuten käytettäisi erillistä rasvaemulsiota parenteraalisessa ravitsemuksessa, sillä se on selkeästi käytetyin julkaistuissa tutkimuksissa ja tapauselostuksissa. Rasvaemulsioiden tehoissa ei kuitenkaan tiedetä olevan eroja myrkytyksiä hoidettaessa (Neal ym. 2010), näin ollen ei ole järkevää hankkia erityisesti Intralipidiä® tähän tarkoitukseen, jos sairaalassa on jo jotain muuta saatavilla. Osassa sairaaloista onkin käytössä ClinOleic® tai Vasolipid® molempiin tarkoituksiin, sekä parenteraaliseen ravitsemukseen että myrkytysten hoitoon. Prosenttiosuudet eivät kuitenkaan kuvaa suoraan, mitä rasvaemulsiota on hoitosuosituksen omaavilla osastoilla

käytössä, vaan pikemminkin mitkä ovat Suomessa yleisimmin käytetyt emulsiot. Kaikkia kolmea kuitenkin käytetään myös puudutemyrkytysten hoidossa ja lähes samassa suhteessa kuin mitä kaikissa vastauksissa, Intralipidin® ollessa jonkin verran yleisempi niillä osastoilla, joilla ohjeistus on. Sillä ei kuitenkaan pitäisi olla merkitystä hoidon kannalta.

Vapaissa kommentteissa nousi esille hoidon heikko näyttö. Ohjeistusten laatiminen siitä huolimatta kuvastaa osaltaan puudutemyrkytyksen vakavuutta, sillä myrkytystapauksessa halutaan varmasti käyttää kaikkia mahdollisia hoitoja, jollei tilaa muuten saada kohentumaan. Ongelmana on tällöin tiedon puute myös haittavaikutusten osalta. Vaikka rasvaemulsion käyttöön ravintoliuoksena liittyy myös haittoja, ei vielä ole tullut esille selkeitä nopeaan antotapaan liittyviä haittavaikutuksia. Lisäksi kommentteista selvisi, että myös muiden osastojen käytännöistä halutaan tietää. Se helpottaisi päätöstä laatiako oma suositus aiheesta vaiko ei, kun saa tietoa muiden osastojen toimintatavoista. Tämä taas johtaa siihen, että olisi parempi laatia suositukset laajemmalla tasolla kuin yhden sairaalan sisällä, mikä tuli myös kommentteissa esille. Paras tietysti olisi kansallinen suositus, mutta näytön puuttuessa sellaisen laatiminen ei ole järkevää. Toisaalta tilannetta hankaloittaa, ettei myöskään voida laatia ohjeistusta, että kyseistä hoitoa ei pitäisi käyttää.

Tutkimuksessa on myös tiettyjä ongelmia ja puutteita. Vaikka vastausprosentti on melko korkea, 88 %, jäi vastaus saamatta osalta ylilääkäreistä. Näin ollen tuloksissa ilmoitetut prosenttiosuudet voivat poiketa hieman todellisista osuuksistaan. Kuitenkin tuloksia voidaan pitää anestesiaosastojen kohdalla niin kattavina kuin mahdollista. Kyselyn ulkopuolelle kuitenkin jäivät muut yksityissairaalat, Sairaala Ortonia lukuun ottamatta. Niiden vastaukset olisivat mahdollisesti vastanneet nykyistä jakaumaa, mutta mitään varmuutta asiasta ei ole. Muiden lääkeyrkytysten hoidosta rasvaemulsiolla kysely ei anna todellista kuvaa, sillä se lähetettiin vain Helsingin ensihoitoyksikön ja Medi-Helin ylilääkäreille jättäen koko muun Suomen huomiotta. Se toimiikin lähinnä pistokoemaisena tarkastuksena kahteen pääkaupunkiseudun suureen yksikköön,

miten niissä hoitosuosituksen laita on tällä hetkellä. Ensihoidon puolella rasvaemulsion käyttöönotto on kuitenkin ollut harvinaisempaa kuin anestesiaosastoilla myös muualla (Harvey ja Cave 2008b).

Kyselyn vastaukset kuvastavat vain tämänhetkistä tilannetta ja saattaisivat erota, jos se toistettaisiin jonkin ajan kuluttua. Tilanne elää jatkuvasti: osa vastaajista kertoi suunnittelevansa ohjeistuksen laatimista, vaikkei sitä kyselyn hetkellä vielä ollut. Myös tulevat tutkimukset aiheesta voivat vaikuttaa asiaan. Kyselyssä ei myöskään selvitetty tarkemmin syitä, miksi ohjeistus on otettu käyttöön tai miksi ei ole. Lisäksi tapauksista, joissa rasvaemulsiota oli käytetty hoitona, ei kyselty enempää, joten niihin ei voi ottaa kantaa. Kysely haluttiin pitää mahdollisimman yksinkertaisena hyvän vastausprosentin takaamiseksi. Tulevaisuudessa se voitaisiin kuitenkin toistaa, jotta selviäisi miten hoitosuositusten määrä ja mahdolliset käyttötapaukset lisääntyvät. Myös syitä hoitosuositukselle voisi selvittää tarkemmilla kysymyksillä. Laajemman kyselyn avulla saataisiin selville myös todellinen kuva ensihoitoyksikköjen osalta.

Lähteet

- Al-Duaij N, George M, O'Donnell K ja Burns E. Lipid emulsion therapy in massive imipramine overdose [Abstract]. *Clin Toxicol* 2009;47:460.
- Aveline C, Cognet F ja Bonnet F. Ineffectiveness of intralipid infusion for central nervous toxicity following ultrasound-guided sciatic nerve block with lidocaine-ropivacaine solution: interaction between carbamazepine, local anaesthetic and intralipid?. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:1070-2.
- Bania TC, Chu J, Perez E, Su M ja Hahn IH. Hemodynamic effects of intravenous fat emulsion in an animal model of severe verapamil toxicity resuscitated with atropine, calcium, and saline. *Acad Emerg Med* 2007;14:105-11.
- Barrington MJ, Watts SA, Gledhill SR, ym. Preliminary results of the Australasian Regional Anaesthesia Collaboration: a prospective audit of more than 7000 peripheral nerve and plexus blocks for neurologic and other complications. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:534-41.
- Bass J,Jr, Friedl W ja Jeranek W. Intralipid causing adult respiratory distress syndrome. *J Natl Med Assoc* 1984;76:401,3, 407.
- Boegevig S, Rothe A, Tfelt-Hansen J ja Hoegberg LC. Successful reversal of life threatening cardiac effect following dosulepin overdose using intravenous lipid emulsion. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:337-9.
- Browne A, Harvey M ja Cave G. Intravenous lipid emulsion does not augment blood pressure recovery in a rabbit model of metoprolol toxicity. *J Med Toxicol* 2010;6:373-8.
- Brull SJ. Lipid emulsion for the treatment of local anesthetic toxicity: patient safety implications. *Anesth Analg* 2008;106:1337-9.
- Bushey BA, Auld VH, Volk JE ja Vacchiano CA. Combined lipid emulsion and ACLS resuscitation following bupivacaine- and hypoxia-induced cardiovascular collapse in unanesthetized swine. *AANA J* 2011;79:129-38.
- Calenda E ja Dinescu SA. Failure of lipid emulsion to reverse neurotoxicity after an ultrasound-guided axillary block with ropivacaine and mepivacaine. *J Anesth* 2009;23:472-3.
- Candela D, Louart G, Bousquet PJ, ym. Reversal of bupivacaine-induced cardiac electrophysiologic changes by two lipid emulsions in anesthetized and mechanically ventilated piglets. *Anesth Analg* 2010;110:1473-9.
- Carr D, Boone A, Hoffman R, Martin K ja Ahluwalia N. Successful resuscitation of a carvedilol overdose using intravenous fat emulsion [Abstract]. *Clin Toxicol* 2009a;47:710.
- Carr D, Boone A, Hoffman R, Martin K ja Ahluwalia N. Successful resuscitation of a doxepin overdose using intravenous fat emulsion [Abstract]. *Clin Toxicol* 2009b;47:710.
- Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M ja Hantson P. Lipid Emulsion as Rescue Therapy in Lamotrigine Overdose. *J Emerg Med* 2011.

- Cave G, Harvey MG ja Castle CD. Intralipid ameliorates thiopentone induced respiratory depression in rats: investigative pilot study. *Emerg Med Australas* 2005;17:180-1.
- Cave G, Harvey MG ja Castle CD. The role of fat emulsion therapy in a rodent model of propranolol toxicity: a preliminary study. *J Med Toxicol* 2006;2:4-7.
- Cave G ja Harvey M. Intravenous lipid emulsion as antidote beyond local anesthetic toxicity: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2009a;16:815-24.
- Cave G ja Harvey M. Lipid emulsion may augment early blood pressure recovery in a rabbit model of atenolol toxicity. *J Med Toxicol* 2009b;5:50-1.
- Cave G, Harvey MG ja Winterbottom T. Evaluation of the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland lipid infusion protocol in bupivacaine induced cardiac arrest in rabbits. *Anaesthesia* 2009;64:732-7.
- Cave G, Harrop-Griffiths W, Harvey M, ym. The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland Safety Guideline: Management of Severe Local Anaesthetic Toxicity. AAGBI 2010.
http://www.aagbi.org/sites/default/files/la_toxicity_2010_0.pdf (haettu: 16.6.2011).
- Charbonneau H, Marcou TA, Mazoit JX, Zetlaoui PJ ja Benhamou D. Early use of lipid emulsion to treat incipient mepivacaine intoxication. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:277-8.
- Chen Y, Xia Y, Liu L, ym. Lipid emulsion reverses bupivacaine-induced asystole in isolated rat hearts: concentration-response and time-response relationships. *Anesthesiology* 2010;113:1320-5.
- Cooper G, Dyas J, Krishna C ja Thompson J. Successful use of intravenous fat emulsion in severe poisoning following ingestion of lipid soluble drugs [Abstract]. *Clin Toxicol* 2010;48:298.
- Cordell CL, Schubkegel T, Light TR ja Ahmad F. Lipid infusion rescue for bupivacaine-induced cardiac arrest after axillary block. *J Hand Surg Am* 2010;35:144-6.
- Dean P, Ruddy JP ja Marshall S. Intravenous lipid emulsion in propranolol [corrected] overdose. *Anaesthesia* 2010;65:1148-50.
- Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, ym. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009;37:993-9.
- Di Gregorio G, Neal JM, Rosenquist RW ja Weinberg GL. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:181-7.
- Dimeski G. A commentary on the effect of lipid emulsions on pathology tests. *Anaesthesia* 2009;64:1033-5.
- Dix SK, Rosner GF, Nayar M, ym. Intractable cardiac arrest due to lidocaine toxicity successfully resuscitated with lipid emulsion. *Crit Care Med* 2011;39:872-4.
- Dolcourt B ja Aaron C. Intravenous fat emulsion for refractory verapamil and atenolol induced shock: a human case report. *Clin Toxicol* 2008;46:619-20.
- Drasner K. Local anesthetic systemic toxicity: a historical perspective. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:162-6.

- Engels PT ja Davidow JS. Intravenous fat emulsion to reverse haemodynamic instability from intentional amitriptyline overdose. *Resuscitation* 2010;81:1037-9.
- Espinet AJ ja Emmerton MT. The successful use of intralipid for treatment of local anesthetic-induced central nervous system toxicity: Some considerations for administration of intralipid in an emergency. *Clin J Pain* 2009;25:808-9.
- Fallon EM, Le HD ja Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:334-40.
- Finn SD, Uncles DR, Willers J ja Sable N. Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid. *Anaesthesia* 2009;64:191-4.
- Foxall G, McCahon R, Lamb J, Hardman JG ja Bedforth NM. Levobupivacaine-induced seizures and cardiovascular collapse treated with Intralipid. *Anaesthesia* 2007;62:516-8.
- Franxman TJ, Al-Nabhan M, Cavallazzi RS ja Speak AJ. Lipid emulsion therapy for verapamil overdose. *Ann Intern Med* 2011;154:292.
- French D, Armenian P, Ruan W, ym. Serum verapamil concentrations before and after Intralipid(R) therapy during treatment of an overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:340-4.
- Fuzaylov G, Ying B, Tang Y ja Sethna NF. Successful resuscitation after inadvertent intravenous injection of bupivacaine in an adolescent. *Paediatr Anaesth* 2010;20:958-9.
- Gallagher CJ. Lipid rescue for bupivacaine toxicity during cardiovascular procedures. *Heart international* 2010;5:e5.
- Gnaho A, Eyrieux S ja Gentili M. Cardiac arrest during an ultrasound-guided sciatic nerve block combined with nerve stimulation. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:278.
- Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, Bougle D, Virelizier JL ja Ricour C. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:284-8.
- Harchelroad F ja Palma A. Efficacy and safety of intravenous lipid therapy in a beta blocker overdose. *Clin Toxicol* 2008;46:634.
- Harvey M ja Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49:178,85, 185.e1-4.
- Harvey MG ja Cave GR. Intralipid infusion ameliorates propranolol-induced hypotension in rabbits. *J Med Toxicol* 2008a;4:71-6.
- Harvey M ja Cave G. Survey of the availability of lipid emulsion infusion in Australasian emergency departments. *Emerg Med Australas* 2008b;20:531-3.
- Harvey M, Cave G ja Hoggett K. Correlation of plasma and peritoneal diasylate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. *Acad Emerg Med* 2009;16:151-6.
- Harvey M, Cave G, Chanwai G ja Nicholson T. Successful resuscitation from bupivacaine-induced cardiovascular collapse with intravenous lipid emulsion following femoral nerve block in an emergency department. *Emerg Med Australas* 2011a;23:209-14.
- Harvey M, Cave G, Lahner D, Desmet J, Prince G ja Hopgood G. Insulin versus Lipid Emulsion in a Rabbit Model of Severe Propranolol Toxicity: A Pilot Study. *Crit Care Res Pract* 2011b;2011:361737.

- Hicks SD, Salcido DD, Logue ES, ym. Lipid emulsion combined with epinephrine and vasopressin does not improve survival in a swine model of bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesthesiology* 2009;111:138-46.
- Hiller DB, Di Gregorio G, Kelly K, ym. Safety of high volume lipid emulsion infusion: a first approximation of LD50 in rats. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:140-4.
- Hillyard SG, Barrera-Groba C ja Tighe R. Intralipid reverses coma associated with zopiclone and venlafaxine overdose. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:582-3.
- Huang JM, Xian H ja Bacaner M. Long-chain fatty acids activate calcium channels in ventricular myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6452-6.
- Jovic-Stosic J, Gligic B, Putic V, Brajkovic G ja Spasic R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: A case report. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:426-30.
- Kelly DA. Preventing parenteral nutrition liver disease. *Early Hum Dev* 2010;86:683-7.
- Klein CJ, Revenis M, Kusenda C ja Scavo L. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1684-95.
- Koga Y, Swanson VL ja Hays DM. Hepatic "intravenous fat pigment" in infants and children receiving lipid emulsion. *J Pediatr Surg* 1975;10:641-8.
- Kriegelstein J, Meffert A ja Niemeyer DH. Influence of emulsified fat on chlorpromazine availability in rabbit blood. *Experientia* 1974;30:924-6.
- Laine J, Lokajova J, Parshintsev J, Holopainen JM ja Wiedmer SK. Interaction of a commercial lipid dispersion and local anesthetics in human plasma: implications for drug trapping by "lipid-sinks". *Anal Bioanal Chem* 2010;396:2599-607.
- Lashner BA, Kirsner JB ja Hanauer SB. Acute pancreatitis associated with high-concentration lipid emulsion during total parenteral nutrition therapy for Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986;90:1039-41.
- Levene MI, Wigglesworth JS ja Desai R. Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant. *Lancet* 1980;2:815-8.
- Liang CW, Diamond SJ ja Hagg DS. Lipid rescue of massive verapamil overdose: a case report. *J Med Case Reports* 2011;5:399.
- Lin EP ja Aronson LA. Successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiotoxicity in a neonate. *Paediatr Anaesth* 2010;20:955-7.
- Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ ja Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion only minimally influences bupivacaine and mepivacaine distribution in plasma and does not enhance recovery from intoxication in pigs (hyväksytty julkaistavaksi). *Anesth Analg* 2011a.
- Litonius E, Niiya T, Neuvonen PJ ja Rosenberg PH. No antidotal effect of intravenous lipid emulsion in experimental amitriptyline intoxication despite significant entrapment of amitriptyline (julkaisematon tutkimus) 2011b.
- Litz RJ, Popp M, Stehr SN ja Koch T. Successful resuscitation of a patient with ropivacaine-induced asystole after axillary plexus block using lipid infusion. *Anaesthesia* 2006;61:800-1.
- Litz RJ, Roessel T, Heller AR ja Stehr SN. Reversal of central nervous system and cardiac toxicity after local anesthetic intoxication by lipid emulsion injection. *Anesth Analg* 2008;106:1575,7, table of contents.

- Livshits Z, Feng Q, Chowdhury F, Amdo TD, Nelson LS ja Hoffman RS. Life-Threatening Bupropion Ingestion: Is There a Role for Intravenous Fat Emulsion?. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011.
- Lu L, Hast H ja Erickson T. Dramatic QTc narrowing after intralipid administration in quetiapine overdose [Abstract]. *Clin Toxicol* 2009;47:740.
- Ludot H, Tharin JY, Belouadah M, Mazoit JX ja Malinovsky JM. Successful resuscitation after ropivacaine and lidocaine-induced ventricular arrhythmia following posterior lumbar plexus block in a child. *Anesth Analg* 2008;106:1572,4, table of contents.
- Markowitz S ja Neal JM. Immediate lipid emulsion therapy in the successful treatment of bupivacaine systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:276.
- Marwick PC, Levin AI ja Coetzee AR. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;108:1344-6.
- Mayr VD, Mitterschiffthaler L, Neurauter A, ym. A comparison of the combination of epinephrine and vasopressin with lipid emulsion in a porcine model of asphyxial cardiac arrest after intravenous injection of bupivacaine. *Anesth Analg* 2008;106:1566,71, table of contents.
- McAllister RK, Tutt CD ja Colvin CS. Lipid 20% emulsion ameliorates the symptoms of olanzapine toxicity in a 4-year-old. *Am J Emerg Med* 2011.
- McCutchen T ja Gerancher JC. Early intralipid therapy may have prevented bupivacaine-associated cardiac arrest. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:178-80.
- Meehan T, Gummin D, Kostic M, Cattapan S, Waghray R ja Bryant S. Beta blocker toxicity successfully treated with intravenous fat emulsion: a case series [Abstract]. *Clin Toxicol* 2009;47:735.
- Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, ym. Comparison of 5 intravenous lipid emulsions and their effects on hepatic steatosis in a murine model. *J Pediatr Surg* 2011;46:666-73.
- Meng HC, Kuyama T, Thompson SW, 2nd ja Ferrell JF. Toxicity Testing of Fat Emulsions. I. Tolerance Study of Long-Term Intravenous Administration of Intralipid in Rats. *Am J Clin Nutr* 1965;16:29-36.
- Minton NA, Goode AG ja Henry JA. The effect of a lipid suspension on amitriptyline disposition. *Arch Toxicol* 1987;60:467-9.
- Mizutani K, Oda Y ja Sato H. Successful treatment of ropivacaine-induced central nervous system toxicity by use of lipid emulsion: effect on total and unbound plasma fractions. *J Anesth* 2011;25:442-5.
- Montiel V, Gougner T ja Hantson P. Diltiazem poisoning treated with hyperinsulinemic euglycemia therapy and intravenous lipid emulsion. *Eur J Emerg Med* 2011;18:121-3.
- Mulroy MF. Systemic toxicity and cardiotoxicity from local anesthetics: incidence and preventive measures. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:556-61.
- Neal JM, Bernardis CM, Butterworth JF, 4th, ym. ASRA practice advisory on local anesthetic systemic toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:152-61.
- Niia T, Litonius E, Petaja L, Neuvonen PJ ja Rosenberg PH. Intravenous lipid emulsion sequesters amiodarone in plasma and eliminates its hypotensive action in pigs. *Ann Emerg Med* 2010;56:402,408.e2.

- Oakes J, Piquette C ja Barthold C. Successful use of intravenous lipid as adjunctive therapy in a severe calcium channel antagonist poisoning [Abstract]. *Clin Toxicol* 2009;47:755-6.
- Perez E, Bania TC, Medlej K ja Chu J. Determining the optimal dose of intravenous fat emulsion for the treatment of severe verapamil toxicity in a rodent model. *Acad Emerg Med* 2008;15:1284-9.
- Picard J ja Meek T. Lipid emulsion to treat overdose of local anaesthetic: the gift of the glob. *Anaesthesia* 2006;61:107-9.
- Pitkänen M. Puudutteen. Kirjassa: Rosenberg P, Alahuhta S, Lindgren L, Olkkola K ja Takkunen O, toim. *Anesthesiologia ja tehohoito*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006, s. 156-69.
- Prasertsom W, Phillipos EZ, Van Aerde JE ja Robertson M. Pulmonary vascular resistance during lipid infusion in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F95-8.
- Rosenblatt MA, Abel M, Fischer GW, Itzkovich CJ ja Eisenkraft JB. Successful use of a 20% lipid emulsion to resuscitate a patient after a presumed bupivacaine-related cardiac arrest. *Anesthesiology* 2006;105:217-8.
- Rothschild L, Bern S, Oswald S ja Weinberg G. Intravenous lipid emulsion in clinical toxicology. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2010;18:51.
- Russell RL ja Westfall BA. Alleviation of barbiturate depression. *Anesth Analg* 1962;41:582-5.
- Sasaki H, Schaffner F, Thompson SW, 2nd ja Hunt RD. Toxicity Testing of Fat Emulsions. II. Ultrastructural Changes in the Liver Following Administration of a New Intravenous Fat Emulsion (Intralipid). *Am J Clin Nutr* 1965;16:37-42.
- Schulz PE, Weiner SP, Haber LM, Armstrong DD ja Fishman MA. Neurological complications from fat emulsion therapy. *Ann Neurol* 1994;35:628-30.
- Shih YH, Chen CH, Wang YM ja Liu K. Successful reversal of bupivacaine and lidocaine-induced severe junctional bradycardia by lipid emulsion following infraclavicular brachial plexus block in a uremic patient. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2011;49:72-4.
- Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, ym. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med* 2008;51:412,5, 415.e1.
- Smirniotis V, Kotsis TE, Antoniou S, ym. Incidence of vein thrombosis in peripheral intravenous nutrition: effect of fat emulsions. *Clin Nutr* 1999;18:79-81.
- Smith HM, Jacob AK, Segura LG, Dilger JA ja Torsher LC. Simulation education in anesthesia training: a case report of successful resuscitation of bupivacaine-induced cardiac arrest linked to recent simulation training. *Anesth Analg* 2008;106:1581,4, table of contents.
- Smith NA. Possible side effects of Intralipid rescue therapy. *Anaesthesia* 2010;65:210-1.
- Sonsino DH ja Fischler M. Immediate intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of ropivacaine-induced cardiac arrest after infraclavicular brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2009;34:276-7.
- Spence AG. Lipid reversal of central nervous system symptoms of bupivacaine toxicity. *Anesthesiology* 2007;107:516-7.

- Stehr SN, Ziegeler JC, Pexa A, ym. The effects of lipid infusion on myocardial function and bioenergetics in l-bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Anesth Analg* 2007;104:186-92.
- Stellpflug SJ, Harris CR, Engebretsen KM, Cole JB ja Holger JS. Intentional overdose with cardiac arrest treated with intravenous fat emulsion and high-dose insulin. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:227-9.
- Straathof DJ, Driessen O, Meijer JW, Van Rees H, Vermeij P ja Vermeij TA. Influence of Intralipid infusion on the elimination of phenytoin. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1984;267:180-6.
- Suchner U, Katz DP, Furst P, ym. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:1569-74.
- Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T ja Cave G. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134-9.
- Turner-Lawrence DE ja Kerns li W. Intravenous fat emulsion: a potential novel antidote. *J Med Toxicol* 2008;4:109-14.
- Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, ym. Intravenous intralipid-induced blood pressure elevation and endothelial dysfunction in obese African-Americans with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:609-14.
- Waitzberg DL, Torrinhas RS ja Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:351-67.
- Varela H ja Bums SM. Use of lipid emulsions for treatment of local anesthetic toxicity: a case report. *AANA J* 2010;78:359-64.
- Warren JA, Thoma RB, Georgescu A ja Shah SJ. Intravenous lipid infusion in the successful resuscitation of local anesthetic-induced cardiovascular collapse after supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2008;106:1578,80, table of contents.
- VCCLAB. Virtual Computational Chemistry Laboratory. 2005.
<http://www.vcclab.org> (haettu: 27.6.2011).
- Webb AN, Hardy P, Peterkin M, ym. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. *Nutrition* 2008;24:1057-64.
- Weidmann B, Lepique C, Heider A, Schmitz A ja Niederle N. Hypersensitivity reactions to parenteral lipid solutions. *Support Care Cancer* 1997;5:504-5.
- Weinberg GL, Laurito CE, Geldner P, Pygon BH ja Burton BK. Malignant ventricular dysrhythmias in a patient with isovaleric acidemia receiving general and local anesthesia for suction lipectomy. *J Clin Anesth* 1997;9:668-70.
- Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF ja Cwik MJ. Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998;88:1071-5.
- Weinberg GL, Palmer JW, VadeBoncouer TR, Zuechner MB, Edelman G ja Hoppel CL. Bupivacaine inhibits acylcarnitine exchange in cardiac mitochondria. *Anesthesiology* 2000;92:523-8.
- Weinberg G, Ripper R, Feinstein DL ja Hoffman W. Lipid emulsion infusion rescues dogs from bupivacaine-induced cardiac toxicity. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:198-202.

- Weinberg GL, Ripper R, Murphy P, ym. Lipid infusion accelerates removal of bupivacaine and recovery from bupivacaine toxicity in the isolated rat heart. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:296-303.
- Weinberg G. LipidRescue™ resuscitation for cardiac toxicity: Treatment Regimens. 2007. <http://www.lipidrescue.org> (haettu: 16.6.2011).
- Weinberg GL, Di Gregorio G, Ripper R, ym. Resuscitation with lipid versus epinephrine in a rat model of bupivacaine overdose. *Anesthesiology* 2008;108:907-13.
- Weinberg G, Di Gregorio G, Hiller D, Hewett A ja Sirianni A. Reversal of haloperidol-induced cardiac arrest by using lipid emulsion. *Ann Intern Med* 2009;150:737-8.
- Weinberg GL. Treatment of local anesthetic systemic toxicity (LAST). *Reg Anesth Pain Med* 2010;35:188-93.
- Weinberg G, Lin B, Zheng S, ym. Partitioning effect in lipid resuscitation: further evidence for the lipid sink. *Crit Care Med* 2010;38:2268-9.
- Versleijen MW, Roelofs HM, te Morsche RH, Simonetti ER, Hermans PW ja Wanten GJ. Parenteral lipids impair pneumococcal elimination by human neutrophils. *Eur J Clin Invest* 2010;40:729-34.
- West PL, McKeown NJ ja Hendrickson RG. Iatrogenic lipid emulsion overdose in a case of amlodipine poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:393-6.
- Whiteside J. Reversal of local anaesthetic induced CNS toxicity with lipid emulsion. *Anaesthesia* 2008;63:203-4.
- Williamson RM ja Haines J. Availability of lipid emulsion in obstetric anaesthesia in the UK: a national questionnaire survey. *Anaesthesia* 2008;63:385-8.
- Wong GK, Joo DT ja McDonnell C. Lipid resuscitation in a carnitine deficient child following intravascular migration of an epidural catheter. *Anaesthesia* 2010;65:192-5.
- Yealy DM. How much "significance" is significant? The transition from animal models to human trials in resuscitation research. *Ann Emerg Med* 1993;22:11-6.
- Young AC, Velez LI ja Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-3.
- Zausig YA, Zink W, Keil M, ym. Lipid emulsion improves recovery from bupivacaine-induced cardiac arrest, but not from ropivacaine- or mepivacaine-induced cardiac arrest. *Anesth Analg* 2009;109:1323-6.

Liitteet

Liite 1. Suomenkielinen sähköpostikysely

Hyvä anestesiaylilääkäri,

Teemme selvitystä laskimonsisäisen rasvaemulsion käytöstä lääkemyrkytysten hoidossa Suomen anestesiaosastoilla. Pyydämme sinua vastaamaan alla olevaan lyhyeen kyselyyn lähettämällä vastaukset sähköpostiosoitteeseemme mahdollisimman pian, viimeistään 30.8.2011.

Vastaathan myös kysymyksiin 4 ja 5, vaikkei teillä olisi ohjeistusta hoidosta.

Kiitos vastauksista jo etukäteen!

1. Onko teidän osastollanne ohjeistus antaa laskimonsisäistä rasvaemulsiota lääkemyrkytyksissä (esim. puudutemyrkytyksessä)?
2. Jos teillä on ohjeistus rasvaemulsion käytöstä, niin mihin se perustuu (kirjallisuusviite)?
3. Missä rasvaemulsio säilytetään (leikkaussalissa, lääkekaapissa, sairaala-apteekissa, jossain muualla)?
4. Mitä rasvaemulsiota teillä on käytössä (esim. Intralipid®)?
5. Oletteko antaneet potilaalle rasvaemulsiohoitoa?
6. Vapaat kommentit

Ystävällisin terveisin,

Juho Heinonen, ATEK, Helsingin yliopisto
juho.heinonen@helsinki.fi
Per Rosenberg, professori, ATEK, Helsingin yliopisto

Liite 2. Ruotsinkielinen sähköpostikysely

Bästa anesthesiöverläkare,

Vi företar en undersökning om användningen av intravenös lipidemulsion för behandling av läkemedelsintoxikationer på anesthesiavdelningarna i Finland. Vi ber dig svara på frågorna och skicka svaren till vår e-postadress så snart som möjligt, senast den 30 augusti 2011.

Var vänlig och svara också på frågor 4 och 5 fastän ni inte har någon instruktion.

Tack för svaren på förhand!

1. Har ni egna instruktioner för intravenös lipidemulsionsbehandling av läkemedelintoxikationer på er avdelning (till exempel lokalbedövningsmedelsintoxikationer)?
2. Om ni har instruktioner, varifrån härstammar de (litteraturhänvisning?)?
3. Var håller ni er lipidemulsion (i operationssalen, i operationsavdelningens medicinskåp, i sjukhusapoteket, annanstans)?
4. Vilken lipidemulsion använder ni (till exempel Intralipid®)?
5. Har ni använt lipidemulsion för att behandla läkemedelsintoxikationer?
6. Fria kommentarer

Med vänliga hälsningar,

Juho Heinonen, ANIVA, Helsingfors universitet

juho.heinonen@helsinki.fi

Per Rosenberg, professor, ANIVA, Helsingfors universitet

Liite 3. Vapaat kommentit

- Näyttö mielestäni puuttuu, siksi ohjeistusta ei ole. Jos sinulla on tiedossa näyttöä hoitokäytännön tueksi, kerrotko minullekin.
- Seuraamme uusia tutkimustuloksia asiasta
- Kannustusta!
- HYKS/HUS tasoinen suositus parempi kuin joka talon omat ohjeet
- Olisi mukava tietää miten muualla asia on
- Teemme paljon puudutuksissa leikkauksia, joten potentiaalinen riski on olemassa. Toistaiseksi ei ole tapahtunut onneksi mitään.
- Sain juuri informatiivisen tiedon professoriltamme ja laitamme asian kuntoon.
- Olisi mielenkiintoista tietää, toimiiko tositilanteessa
- Näyttö on pientä, mutta vakavassa tilanteessa kaikki keinot halutaan käyttää
- Onneksi kyseisiä puudutuskomplikaatioita ei meillä ole ollut
- Otamme mielellämme vastaan suosituksenne tähän asiaan liittyen!